

THESIS

MUNICH

1966

DIE AKTIVIERBARKEIT DER FIBRINOLYSE
DURCH HYPERTHERME BÄDER

EINE UNTERSUCHUNG ZUM PROBLEM
DER ENDOGEN INDUZIERTEN FIBRINOLYSE
BEI ANWENDUNG PHYSIKALISCHER THERAPIE

Reinhard Schreiber

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DIE AKTIVIERBARKEIT DER FIBRINOLYSE
DURCH HYPERTHERME BÄDER

EINE UNTERSUCHUNG ZUM PROBLEM
DER ENDOGEN INDUZIERTEN FIBRINOLYSE
BEI ANWENDUNG PHYSIKALISCHER THERAPIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Reinhard Schreiber
aus Prag

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. R. MARX
Mitberichterstatter:	Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Professor Dr. R. ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 19.4.1966

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

A. THEORETISCHER TEIL

I. Das warme Bad

1. Zur Geschichte des Badewesens 1
2. Physiologische Wirkungen des warmen Bades
- a) Hyperthermie und Fiebertherapie 10
- b) Vasomotorik und Hyperämie 12

II. Das fibrinolytische Gleichgewicht

1. Das Blutgerinnungs-System 13
2. Das fibrinolytische System 14

III. Das warme Bad unter dem Aspekt der Fibrinolyse

1. Hyperthermie 18
2. Vasomotorik und Hyperämie 18
3. Vegetativum und Endokrinium 19

IV. Erforderliche Untersuchungen 22

B. EXPERIMENTELLER TEIL

I. Technische Vorbemerkungen

1. Versuchsanordnung 23
2. Erforderliche Instrumente, Apparate, Reagentien 24
3. Herstellung und Eigenschaften der Thrombokinase 25
4. Zusammensetzung der zu untersuchenden Bäder 26
5. Verzeichnis der Versuche 27

II. Untersuchung von Blutgerinnungsfaktoren vor und nach Anwendung des warmen Bades

1. Thrombozyten 30
- a) Thrombozytenzahl
- b) Retraktionskraft
2. Prothrombinzeit 32
3. Fibrinogen 33

III.	Untersuchung der fibrinolytischen Eigenschaften des Blutes vor und nach Anwendung warmer Bäder mit kritischer Prüfung der Untersuchungsmethoden	
1.	Thrombelastogramm	35
2.	BENTHAUS-Test	40
3.	Euglobulinlysis-Test	45
IV.	Ausschluß-Untersuchungen	
1.	Hämatokrit	56
2.	Differential-Blutbild	56
V.	Kreislaufuntersuchungen während des warmen Bades	
1.	Wasserbäder von $38,5^{\circ}\text{C}/20\text{ min}$	57
2.	Wasserbäder von $40^{\circ}\text{C}/30\text{ min}$	59

C. DISKUSSION DER BEFUNDE

I.	Zusammenfassung der Ergebnisse	63
II.	Möglichkeiten der kausalen Erklärung des Untersuchungsergebnisses	64
III.	Folgerungen aus dem Ergebnis der Untersuchung	66
	Literaturverzeichnis	67

A. THEORETISCHER TEIL

I. DAS WARME BAD

1. Zur Geschichte des Badewesens

Kult, Hygiene, Therapie - kaum ein anderes Phänomen in der Geschichte des Menschen hat je so vielgestaltig Einfluß auf die Entwicklung von Kultur und Zivilisation genommen wie die Anwendung des Bades. Die zentrale Bedeutung des Urelements Wasser, die sich seit der Zeit der alten Völker bis zur Gegenwart nicht geändert hat, erklärt seine Mystifizierung zum lebensspendenden Prinzip: die Wirkung des Bades auf den Körper erscheint den frühen Kulturen als Ausfluß des Numinosen, das neue Lebenskräfte zu erwecken imstande ist.

So besiedelt die griechische Mythologie Quellen und Flüsse mit Nymphen und Najaden. Herakles gilt als Protagonist des warmen Bades, nachdem er als erster die heißen Schwefelquellen, die Hephaist an den Thermopylen entspringen ließ, benutzt und dadurch neue Kräfte gewinnt. Die "Jungbrunnen" von Patras und Argos, eisenhaltige Quellen, in denen die Göttin Hebe ihre Jugend erneuerte, aber auch die heilenden Flüsse der Landschaft Elis, die in Verbindung mit einem Opferakt zu Gesundheit verhelfen, bezeugen die enge Verknüpfung des Bades mit dem Kultischen im Bewußtsein der Antike. In den äußeren Akt der Reinwaschung ist gleichermaßen eine Befreiung des Körpers von Krankheit, der Seele von Schuld einbezogen: die hygienische Bedeutung des Bades tritt hinter der kultischen zurück. Große Religionsstifter wie Brahma, Buddha, Zoroaster, Moses, Mohammed verbinden ihre Lehre, wohl im Sinne der Volksgesundheit, mit dem Gebot der regelmäßigen Reinigung: das Brahmakarmasamaptam, das heilige Buch der Hindus, enthält Empfehlungen für rituelle Waschungen, die altägyptischen Priester haben ihre festen Baderegeln (1). Am ausführlichsten sind die Reinheitsvorschriften der Juden überliefert: Moses ordnet morgendliche und abendliche kalte Waschungen an, darüber hinaus die Reinigung vor Betreten des Tempels (2).

Die eigentliche Badekultur nimmt jedoch erst ihren Aufschwung, als sie sich vom kultischen Einfluß befreit und mehr profan-hygienischen Charakter annimmt. Wohl in der Zeit, als Homer den Griechenfürsten Menelaos die ersten silbernen Badewannen aus Ägypten nach Hause bringen läßt, beginnt die Entwicklung vom komfortablen Privatbad zum öffentlichen Bad. Die Griechen machen Baderäume zum Bestandteil der Palaistra und des Gymnasiums; in Athen, das sich nur anfangs durch gesetzliches Verbot der Einrichtung öffentlicher Badeanstalten verschließen kann, werden diese nun zum bevorzugten Aufenthalt der Jugend. Man trifft sich im Bad wie zu einem gesellschaftlichen Ereignis. Auch die natürlichen Quellen treten stärker in das Interesse der Öffentlichkeit:

Aristoteles verfaßt ein kleines Werk über Thermalbäder, Herodot referiert Anweisungen über Badedauer und Verlauf einer Kur mit mineralischen Wässern (3), insbesondere in den Heraklesbädern an den Thermopylen. Man lernt die Wirkungen verschiedener Wässer kennen, beschreibt ihre Indikation und Kontraindikation und gibt therapeutische Empfehlungen.

Seine Vervollkommnung erfährt das Badewesen nach der Übernahme durch die Römer zur Zeit der Republik, um in der Kaiserzeit zu höchster Blüte zu gelangen. Seneca beschreibt die Waschgepflogenheiten der Römer; nur zu den Markttagen kann man sich ein Vollbad leisten (4). Nach dem Bau von Bassin-Thermen durch Maecenas, von Aquädukten durch Appius Claudius und schließlich von gigantischen Thermen durch Nero, Caracalla und Diocletian gewinnt das Bad seine zentralste Bedeutung in der Geschichte des Abendlandes. Längst ist der von den Griechen übernommene, in Pompeji nur noch angedeutete Palaistra-Typ des Bades verlassen, es werden vorwiegend warme Bäder verschiedener Grade angeboten: Durch den Auskleideraum, das Apodyterium, betritt man das Tepidarium, einen angenehm temperierten "Gesellschaftsraum", gelangt in das wärmere Caldarium und, bei guter körperlicher Konstitution, in das Sudatorium, auch, als ursprüngliche Erfindung der Spartaner, Laconicum genannt. Diesem schließt sich das Frigidarium an, wo ein Sprung ins kalte Wasser die Schwitzkur jäh beendet, - oft auf letale Weise, denn Petronius und Gallienus berichten von zahlreichen Unfällen (5). Das wahlweise zur Verfügung stehende Unctorium war wohl dieser gefährlichen Gepflogenheit vorzuziehen.

Die soziale Bedeutung dieser Einrichtungen ist revolutionär: unter den Besuchern sind alle Stände vertreten, - die Caracalla-Thermen allein fassen bis zu 3000 Menschen. Doch es fehlt auch nicht an kritischen Stimmen: Sueton tadelt die hektische Badepassion der Römer (6), man muß Besucher mit ansteckenden Krankheiten entfernen, der Abstieg des römischen Imperiums beginnt sich abzuzeichnen. Inzwischen errichten die Kolonien jenseits der Alpen nach dem Vorbild der römischen Badeorte Baiae und Pozzuoli Thermen eigener Prägung, meist mit Hilfe natürlicher Mineralquellen, wie in Aix-les-Bains und Aix-en-Provence, aber auch in Paris und Trier.

Eine Wende tritt ein mit der Zeit der Kreuzzüge; die Kreuzfahrer finden Geschmack an dem im Orient üblichen Dampfbad, dem "türkischen Bad". Rasch verbreiten sich Einrichtung und Gebrauch öffentlicher Dampfbadestuben im nördlichen Europa; bis zum Ausgang des Mittelalters sind sie auch den minderbemittelten Bevölkerungsschichten zugänglich. Das Geschäft der "Bader" blüht und erreicht in der Renaissance seinen Höhepunkt. Das außerdem von ihnen geübte Schröpfen ist den schulmäßigen Ärzten, die diese unerwünschte Konkurrenz immer deutlicher zu fühlen bekommen, bald ein Dorn im Auge, so daß ihnen die fatale Ausbreitung der Syphilis geradezu gelegen kommt, die

"Baderei" in Grund und Boden zu verdammen. Tatsächlich ist in der Folge ein merklicher Rückgang im öffentlichen Badewesen festzustellen, der sich jedoch auf das Privatbad der Renaissance eher anregend auswirkt: man reichert die Bäder mit aromatischen Zusätzen von Kräutern, Ölen, Parfums an, diniert im Bade und übt muntere Geselligkeit, wie sie am anschaulichsten durch eine zeitgenössische Darstellung der Badeunsitten in einer Brügger Badestube im "Valerius Maximus" bildlich kommentiert wird (7).

Versucht man, diesen kurzen geschichtlichen Abriss in seinen wesentlichen Zügen zusammenzufassen, so findet sich - makabres Spiel des Zufalls - zu jeder entscheidenden Epoche des Badewesens ein eindrucksvolles Ereignis: der Tod im Bade, - ein Thema, das sich bis heute in Kunst und Literatur einer nicht geringen Beliebtheit erfreut.

In Griechenland - von hier erhält das abendländische Badewesen seine ersten Impulse - findet der heimgekehrte Heerführer Agamemnon, eingekellt in die Enge einer frühgriechischen Sitzbadewanne, ein tragisches Ende durch die Hand seiner Frau Klytemnästra und seines Nebenbuhlers Ägisth. Nach dem Aufblühen der Badekultur bei den Römern wählt Seneca den Freitod des Philosophen, in einer Fußbadewanne knieend; noch Jahrhunderte später inspiriert dieses geschichtliche Ereignis P. P. Rubens zu einem berühmten Bild. Nach der Ausbreitung der "Baderei" über die nördlichen Teile Europas, die zur Zeit der Renaissance ihre eigenartigsten Blüten treibt, erschlägt der Eidgenosse Baumgarten zu Alzellen den Landvogt Wolfenschießen, "weil er dessen Weib aufgefordert hat, mit ihm im Bad zu sitzen", - eine Szene, die Christoph Murer sehr handgreiflich auf einem Holzschnitt aus dem Jahre 1580 festgehalten hat. Schließlich, auf dem wohl bekanntesten Gemälde von J. L. David dargestellt, stirbt Jean-Paul Marat, eine Schlüsselfigur zu unserer Zeit, von der Hand der Charlotte Corday - in einem Badezuber, in dem er seine letzten Jahre wegen eines hartnäckigen Hautleidens zwangsläufig zugebracht hatte.

Weshalb auch immer sie das Bad benützten, - Agamemnon, um sich vom Staub Trojas zu befreien, Seneca, um möglichst angenehm aus dem Leben zu scheiden, Wolfenschießen um des billigen Lustgewinns willen, Marat, um der Qual seiner Krankheit zu entgehen, - sie alle endeten in einem Zustand der Affektdämpfung, die ihre physische Wehrlosigkeit mitbedingte. Diese "psychotrope" Wirkung des Bades ist bereits früh erkannt und für die Praxis nutzbar gemacht worden: in den "Tollhäusern" war es bis in das letzte Jahrhundert hinein üblich, Geisteskranke in Dauerbäder zu setzen, wo sich ihre Aggressivität in harmlose Euphorie verwandelte.

Auch Augustinus hat offenbar von der Wirkung des Bades auf die Psyche gehört, wenn er in den Confessiones IX, 12,32 schreibt: "Visum etiam mihi est, ut irem lavatum, quod audieram inde 'balneis' nomen inditum, quia Graeci 'balaneion' dixerint, quod anxietatem pellat ex animo." Er selbst kann diese

ihm mitgeteilte Erfahrung nicht bestätigen; seine Skepsis ist jedoch für Thomas von Aquin der geeignete Angelpunkt, um in den *Summae theologiae* I-II, 38, 5: *De remediis tristitiae seu doloris* kritisch Stellung zu beziehen: *utrum dolor et tristitia mitigentur per somnum et balnea*.

Was die wissenschaftlichen Kenntnisse über Hydrotherapie betrifft, so ist man bis in die Neuzeit herein noch unverändert auf dem Stand der Römer. Paracelsus versucht, die Wirkung des Bades mit magischen Heilkräften der natürlichen Wasser zu erklären, deren Mineralien er bestimmte Funktionen zuordnet; seine phantastischen Exkurse bleiben jedoch rein spekulativ (8). Erst mit der Einrichtung der ersten Flußbadeanstalt auf der Seine bei Poitevin im Jahre 1760 (9), aber auch mit dem Aufkommen der kurmäßigen Anwendung von Meerbädern beginnt das Interesse an einer wissenschaftlichen Balneotherapie auf der Basis der Physiologie zu erwachen. Durch die Ausschreibung der Académie Royale de Bordeaux (10): "Quelle est l'action des bains d'eau douce, d'eau de mer, et quelle est leur utilité?" tritt im Jahre 1776 die Erforschung der balneotherapeutischen Phänomene in ihre entscheidende Phase: der Franzose Maret von der Medizinischen Fakultät Montpellier wendet ausschließlich experimentelle Forschungsmethoden an und wird erster Preisträger.

In der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts bahnt sich der erneute Durchbruch der seit der Renaissance verpönten Badeanwendungen zur breiten Öffentlichkeit an: gleichzeitig mit der zunehmenden Zahl an wissenschaftlichen Arbeiten über systematische Balneotherapie, Wasseranalysen und Physiologie entstehen Volksbäder und Schwimmschulen, aber auch Kurhäuser nach dem Modell von Prießnitz und Kneipp, die Bade- und Trinkkur miteinander verbinden (11). Im Zuge der enthusiastischen Anwendung physikalischer Therapie erlangen die großen Badeorte um die Jahrhundertwende höchste Bedeutung. Wie im Asklepion des antiken Epidauros, wo sich Physio- und Psychotherapie, insbesondere aber Hydro- und Melotherapie ergänzten, so verbinden sich an den Kurorten die therapeutischen Maßnahmen mit kulturellen Veranstaltungen, - das gesellschaftliche Ereignis dominiert. Damit bleibt der Kurbetrieb naturgemäß Sache der oberen und mittleren Stände, ein sozialer Aspekt, der einer weiteren Entwicklung dieser Therapieform wohl wenig förderlich gewesen ist. Die entscheidende Konkurrenz erhält das kurmäßige Badewesen jedoch mit der beginnenden Ära der Chemotherapie, deren Siegeszug sich bis zum heutigen Tag fortsetzt, an Eleganz und Effekt den physikalischen Heilmethoden weit überlegen, wenn auch im Erfolg nicht immer befriedigend.

In unserer Zeit erfüllen die Kurorte hauptsächlich eine psychotherapeutische Funktion, die nicht zu unterschätzen ist. Für den klinisch-therapeutischen Bereich sind sog. "Medizinische Bäder" üblich, deren Hauptwirkung in der Anregung einer generalisierten Vasomotorik besteht; Wärmegrad, hautreizende Zusätze sowie Trocken- und Unterwasser-Massagen unterstützen diesen Effekt. Die

Indikationen beziehen sich im allgemeinen auf Erkrankungen, die mit pathologischen Ausfällungen von Fibrin einhergehen, wie Arthrosen der Extremitäten und Wirbelsäule, aber auch Durchblutungsstörungen und neuralgische Beschwerden verschiedener Ursache. Nur noch selten wird die primär chronische Polyarthritis mit Bädern behandelt; bei floriden Prozessen sind sie kontraindiziert.

Eine traditionsreiche, aber durch ihre strenge Ortsgebundenheit nicht sehr verbreitete Therapieform ist die Behandlung mit Moorbädern. Die günstigen Wirkungen der Peloide sind unbestritten, wenngleich sie bisher nur unvollständig erforscht und ursächlich geklärt sind. Noch vor mehr als 100 Jahren rühmt Desiderius Beck, Med. Dr. und königl. bayer. Gerichtsarzt zu Aibling, die "Moor-Schlamm-Bäder" (12):

- "... Ebenso sind sie anzuwenden in verschiedenen rheumatischen Lokal-Affektionen, im Hüftweh, in nervösen Leiden, denen eine sensible und irritable Schwäche zu Grunde liegt; daher in der Hysterie und Hypochondrie (sine materia), in Lähmungen, welche nicht in Folge von Apoplexie entstanden sind.
- ... Von ausgezeichnetem Nutzen sind die Schlammbäder ferner als Nachkur nach unvollkommen geheilten äußeren Verletzungen, nach Quetschungen, Beinbrüchen, Verrenkungen, wenn in deren Folge Steifheit oder Anschwellung zurückgeblieben ist.
- ... Sie sind das beste Mittel bei lymphatischen und auch serösen Infiltrationen der Unterschenkel, bei schmerzhaften Krampfadern und varikösen Geschwüren (den sog. Kindsfüßen der Frauen), auch bei anderen veralteten Fußgeschwüren; denn nach wenigen Bädern schon vermindert sich die lästige Geschwulst um ein Bedeutendes, die Geschwüre, wenn auch noch so tief und fressend, reinigen sich und heilen."

Heute beschränkt sich die Anwendung der Moorbäder hauptsächlich auf den Formenkreis der oben erwähnten degenerativen "Fibrin-Einlagerungs-Krankheiten" und zeigt erstaunliche, wenn auch nicht dauerhafte Therapie-Erfolge.

Es stellt sich daher die naheliegende Frage, ob es mit Hilfe von warmen Bädern, besonders aber von Moorbädern, möglich ist, die Ausfällung von Fibrin zu hemmen oder sogar ausgefälltes Fibrin, soweit es noch nicht organisiert ist, wieder aufzulösen. Der durch die Forschung der letzten Jahre ermittelte Mechanismus der Fibrinolyse berechtigt zu einer solchen Annahme.

Eine derartige Vorstellung wird historisch gestützt durch eine bereits sehr alte Beobachtung, die auch der Balneophysiologe James im Jahre 1746, also zu Beginn der naturwissenschaftlichen Erforschung der Hydrotherapie, beschreibt, als er zur Wirkung der Dampfbäder bemerkt (13):

"Wenn die 'heißen Dämpfe' zu empfehlen sind, dann deshalb, weil sie in einem hervorragenden Maße die Eigenschaft besitzen, den Schweiß austreten

zu lassen, die Gefäße der Haut zu öffnen, sowie diejenigen zu entspannen, die straff und gespannt sind, und sogar die klebrigen und zähflüssigen Säfte zu lösen."

Mit dem nicht genauer definierten Begriff der "zähen Säfte" bewegt sich James noch ganz in der Nomenklatur der antiken Medizin; bereits die alten Ärzte hatten unter der Einwirkung von Wärme auf den Organismus die Lösung verstopfender Schleimsubstanzen beobachtet, - eben des "phlegma", das neben dem Blut, der gelben und der schwarzen Galle den vierten Krankheitsfaktor der Hippokratischen Humoralpathologie darstellt. Es liegt nahe, das Fibrin diesen Schleimsubstanzen zuzurechnen oder sogar mit dem "phlegma" zu identifizieren; ob und wie weit dies berechtigt ist, d. h. ob und wie weit warme Bäder die Fibrinolyse beeinflussen können, soll im Folgenden untersucht werden. -

2. Physiologische Wirkungen des warmen Bades

a) Hyperthermie und Fiebertherapie

Einer der wesentlichen Faktoren des warmen Bades ist die auf physikalischem Wege durch Konvektion erfolgende Wärmeapplikation. Sie bewirkt eine Steigerung der Körpertemperatur, die sog. Hyperthermie, die bei Anwendung des 1-2stündigen Überwärmungsbades sogar das Temperaturniveau des umgebenden Wassers durch endogene Wärmeproduktion übersteigen kann (14). Wenn gleich es sich hierbei um febrile Temperaturen handelt, bestehen doch grundlegende Unterschiede zum toxisch bedingten Fieber. Nach STRASBURGERs Definition ist Hyperthermie die erzwungene Überhitzung des Organismus bei antagonistischer Funktionstüchtigkeit der zentralen Wärmeregulation, Fieber eine durch Ausschaltung der Wärmeregulation bedingte Überhitzung (15). Bei Erzeugung von Hyperthermie durch Überwärmungsbäder registrierte LAMPERT Körpertemperaturen bis zu 42°C , die innerhalb kurzer Zeit durch kontinuierliche Abkühlung des Wassers kupiert werden konnten, was beim echten Fieber nicht gelingen würde (16).

Einige der durch Hyperthermie bzw. durch das hypertherme Bad hervorgerufenen Phänomene seien erwähnt: Die mit der Erhöhung der Körpertemperatur verbundene Stoffwechselsteigerung bzw. die Beschleunigung der biochemischen Reaktionen im Sinne der van t' Hoffschen RG T-Regel hat einen vermehrten Anfall von Kataboliten zur Folge, auf deren Bedeutung später noch eingegangen werden soll.

Die im warmen Bad auftretende Hyperventilation, die durch Vertiefung der Atmung ohne Änderung der Frequenz zustandekommt und die Wärmeabgabe begünstigt, bewirkt eine leichte p_{H} -Verschiebung im Blut in Richtung einer Alkalose (17). Die starke Sauerstoff-Übersättigung des venösen Blutes, die nach

KRUSEN und ELKINS bis zu 96 % der arteriellen O₂-Sättigung erreichen kann (18), läßt sich eindrucksvoll an der hellroten Farbe des Blutes nach Hyperthermie-Behandlung demonstrieren.

Weiterhin bewirkt der Wärmereiz eine Stimulierung des Endokriniums, und zwar vorwiegend - im Sinne der von SELYE beschriebenen Stress-Reaktion - der Nebenniere. Die Beeinflussung der Fibrinolyse durch ihre Hormone, die neben ihren Stoffwechselfunktionen auch ausgesprochene Abwehrfunktionen erfüllen, soll noch eingehend behandelt werden.

Alle diese Reaktionen des Organismus auf das hypertherme Bad sprechen für die starke Mitbeteiligung des Vegetativums, bei der der Sympathicus offenbar überwiegt. Am einfachsten läßt sich die im warmen Bad vorherrschende vegetative Situation anhand der Veränderung von Kreislaufgrößen, wie Puls und Blutdruck, bestimmen. Nach den Untersuchungen STRASBURGERS sind vor allem die von seinem Schüler LAMPERT durchgeführten Kreislaufmessungen im Überwärmungsbad sehr aufschlußreich; die gleichsinnig mit der Körpertemperatur ansteigende Pulsfrequenz ist zusammen mit dem Auseinanderweichen der Blutdruckamplitude Ausdruck einer sympathicotonen Reaktion (19). Ob dieser Befund für die heute im allgemeinen üblichen kurzzeitigen Bäder in gleicher Weise gilt, soll in einer der folgenden Untersuchungen experimentell geklärt werden, da gerade der Sympathicus unter dem Aspekt der Fibrinolyse von Bedeutung ist.

Interessant sind einige von KRUSEN und ELKINS beschriebene, durch Überwärmungsbäder hervorgerufene Veränderungen von Blutbestandteilen (18), die eine Veränderung in der Gerinnbarkeit des Blutes zur Folge haben können; die Übertragbarkeit dieser Befunde auf das kurzzeitige Bad ist allerdings problematisch und soll experimentell geprüft werden. U. a. fanden die Autoren eine Herabsetzung der Kapillarresistenz, Leukozytenwerte zwischen 10.000 und 60.000, die innerhalb von 20-24 Stunden wieder zur Norm abfielen, Kernveränderungen in Leukozyten in Form von toxischen Granulationen bei Tendenz zu Hypersegmentierung, die sie als Ausdruck erhöhter Stoffwechselaktivität bzw. als Alterungsphänomen des weißen Blutbilds werteten; ein erhöhter Leukozytenzerfall könnte durch Freisetzung unspezifischer Proteinasen fibrinolytisch wirken. Weiterhin wird ein relativer und absoluter Thrombozytenschwund sowie eine Verzögerung der Blutgerinnung beschrieben; letztere soll durch einen Prothrombin- und Fibrinogenschwund verursacht sein, der durch einen hyperthermie-bedingten, vorübergehenden "Leberschaden", von den Autoren mit liver damage bezeichnet, zustandekommt.

Neben diesen speziellen Wirkungen der Hyperthermie ist das warme Bad durch einen Effekt charakterisiert, der eine aktive neuro-vegetative und eine passive physikalische Komponente hat, nämlich die Verschiebung des zirkulierenden Blutvolumens durch Veränderungen des Gefäß- und Strömungsquerschnitts.

b) Vasomotorik und Hyperämie

Die generalisierte Anregung der Vasomotorik durch das Bad läßt sich in zwei Phasen unterteilen:

1. Während des Bades erfolgt eine Zentralisierung des peripheren Blutvolumens in das Niederdrucksystem des großen Kreislaufs. Bereits August BIER beschreibt die physiologische Wirkung des thermischen Reizes auf die Hautoberfläche als Konstriktion der peripheren Gefäße und Dilatation der tiefen Eingeweidegefäße (20). Die besonders starke Lungenfüllung, die sich subjektiv kurz nach Beginn des Bades in einem Druckgefühl auf dem Thorax äußert, konnte von BÖHM und EKERT (21) röntgentomographisch für ein indifferentes Wannabad von 30 min Dauer nachgewiesen werden.

Außer den zentralnervösen Einflüssen sind auch Auftrieb und hydrostatischer Druck ursächliche Faktoren für die Verschiebung des Blutvolumens; der in einer Wassertiefe von 30-50 cm herrschende Druck von 25-40 mm Hg reicht aus, um die Kapillaren der elastischen Weichteile (30-15 mm Hg) sowie die peripheren Venen (unter 15 mm Hg) zu komprimieren, was sich durch Abnahme z. B. des Beinumfangs unter Wasser ohne weiteres nachweisen läßt. Diese durch die Zentralisierung des Blutvolumens bedingte kapillare Ischämie, die im Sinne der Wärmeregulation eine isolierende Schicht zwischen der Kerntemperatur des Körpers und der höheren Wassertemperatur schafft und durch Eröffnung präkapillarer Anastomosen infolge des hydrostatischen Drucks begünstigt wird (22), macht die während des Bades angeregte Vasomotorik durch die weiße Verfärbung der unter Wasser befindlichen Körperteile augenfällig.

2. Nach Beendigung des Bades macht sich die Dezentralisierung des Blutvolumens in der reaktiven peripheren Hyperämie bemerkbar. Diese kann durch den plötzlichen Wegfall des hydrostatischen Umgebungsdruckes und die auf Grund der niedrigeren Lufttemperatur erfolgende zentralnervöse Regulationsumstellung zum Kollaps führen, der hauptsächlich durch zerebrale Minderdurchblutung verursacht ist. Diese eindrucksvollen Verlagerungen des Blutvolumens nach dem Bad sind ebenfalls Ausdruck einer lebhaften Vasomotorik.

Das Phänomen der peripheren Hyperämie verdient dabei eine etwas eingehendere Betrachtung: August BIER, der die Hyperämie fundamental erforscht hat, unterscheidet zwischen einer arteriellen aktiven Hyperämie, die bei Wärmeapplikation durch erhöhten Blutstrom im arteriellen System, einen sog. "Kühlstrom", hervorgerufen wird, und einer venösen passiven Hyperämie, die durch venöse Stauung beliebiger Ursache zustandekommt (23). In tierexperimentellen Untersuchungen wies KLAPP (24) nach, daß bei thermischer Hyperämisierung die Resorptionsleistung aus dem Gewebe in die Blutbahn erhöht ist. Bei Anwendung der Extremitätenstauung und von Heißluft beobachtete BIER ein

Verschwinden von Blutgerinnseln, Gelenkversteifungen und sogar Gelenkwucherungen (25); als Begründung forderte er, daß nicht die sog. Eiterkörperchen, sondern irgendwelche, aus Gefäßzellen freiwerdende Substanzen mit lytischer Wirkung für dieses Phänomen verantwortlich zu machen seien, - eine Vermutung, die ANDERSEN 1953 als erster Autor aufgriff und bei Anwendung der Extremitätenstauung eine erhebliche Fibrinolyse im Blut nachweisen konnte (26).

Im Folgenden soll untersucht werden, welche Beziehungen zwischen den genannten physiologischen Wirkungen des warmen Bades und dem System von Blutgerinnung und Fibrinolyse bestehen. Dazu muß jedoch geklärt werden, auf welche Weise dieses Gleichgewichts-System beeinflußt werden kann.

II. DAS FIBRINOLYTISCHE GLEICHGEWICHT

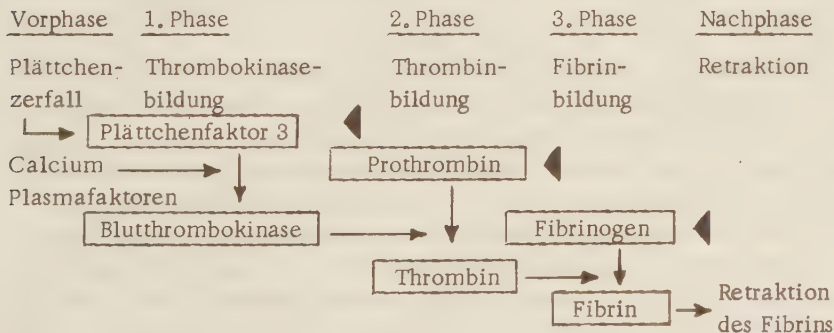
1. Das Blutgerinnungs-System

Endprodukt des Gerinnungsvorganges ist das Fibrin. Ist einer der zur Fibrinbildung notwendigen Faktoren quantitativ vermindert, so ist die Gerinnungszeit verlängert. Eine derartige Gerinnungsverzögerung ist aber streng von einer Fibrinolyse-Aktivierung zu unterscheiden. Sie bezieht sich hauptsächlich auf einen Mangel an Faktor I = Fibrinogen

" II = Prothrombin

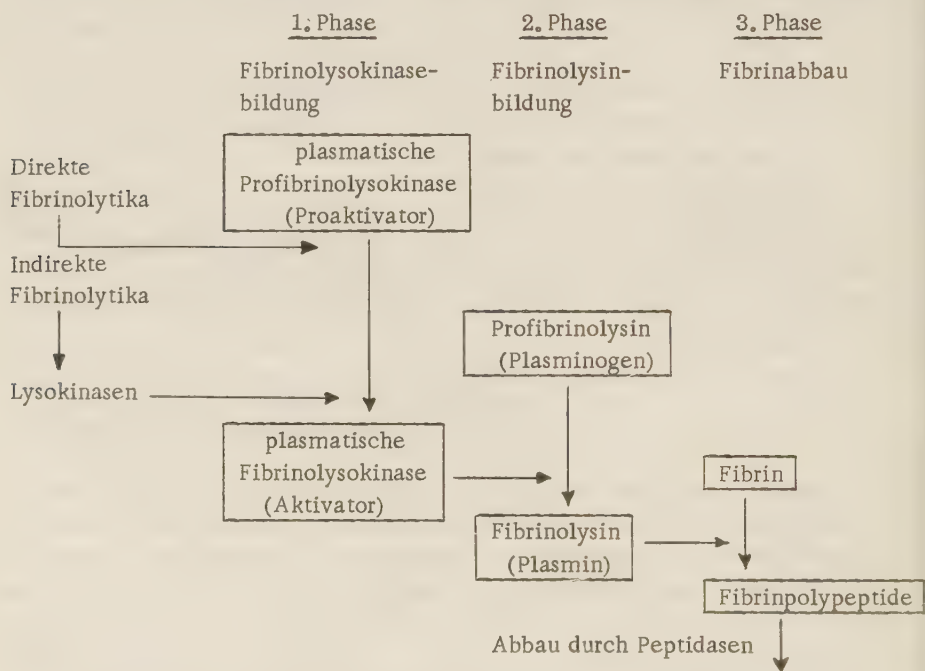
" III = Thrombokinase, die sowohl aus Blutplättchen als auch aus lädierten Gewebszellen freigesetzt wird.

Ein Mangel an Faktor IV = Calcium und einigen Plasmafaktoren ist seltener Ursache einer Gerinnungsstörung. Ein Blutgerinnungsschema nach STAMM (27), das entsprechend den Erfordernissen der vorliegenden Untersuchung nur die Gerinnungsaktivierung durch Plättchenzerfall berücksichtigt, macht deutlich, wie sich eine quantitative Verminderung von Faktor I, II, III auswirkt:



2. Das fibrinolytische System

Das ausfallende Fibrin hat nun, - im Gegensatz zu seiner Vorstufe, dem Fibrinogen, - die Eigenschaft, ein substratspezifisches Ferment, das Fibrinolysin = Plasmin, zu adsorbieren, ein Vorgang, der die Fibrinolyse einleitet. Die Aktivierung des Fibrinolysins erfolgt über ein plasmatisches Proaktivator-System, das zu therapeutischen Zwecken auch pharmakologisch beeinflusst werden kann, und zwar durch die sog. direkten und indirekten Fibrinolytika, deren Angriffspunkte am Proaktivator-System aus einem Schema der Blutfibrinolyse nach STAMM (27) ersichtlich sind:



Die direkten Fibrinolytika greifen also unmittelbar am Proaktivator-System an, sind enzymatischer Natur und auch in vitro wirksam, wie zum Beispiel die Streptokinase. Dagegen sind die indirekten Fibrinolytika nur auf dem Umweg über die Mobilisierung körpereigener Lysokinasen fibrinolytisch wirksam; sie sind nichtenzymatischer Natur und zeigen in vitro selbstverständlich keinen Fibrinolyse-Effekt. Als Beispiel sei die Nikotinsäure mit ihren Derivaten genannt (28, 29), die neben ihrer durchblutungsfördernden Wirkung eine sog. Begleitfibrinolyse auszulösen vermag; interessanterweise ist die Stärke dieser Begleitfibrinolyse proportional der Gefäßaktivität dieser Substanzen, die sich

in einer kurzzeitigen Hyperämie im Bereich des Kopfes, dem sog. flush, sichtbar äußert. Da sich der Organismus nach einer gewissen Zeit an die ohnehin flüchtige Wirkung dieses Pharmakons gewöhnt, nimmt mit dem Verschwinden des flush auch die fibrinolytische Wirksamkeit ab (30), dabei dürfte eine echte Tachyphylaxie vorliegen.

V. KAULLA bezeichnet den Effekt der direkten Fibrinolytika als exogen induzierte Fibrinolyse, der indirekten als endogen induzierte. Er veranschaulicht den Wirkungsmodus dieser beiden Fibrinolytika-Gruppen durch ein Gefäß-Thrombus-Schema, aus dem hervorgeht, daß die direkte, exogen induzierte Thrombolyse vom strömenden Blut her erfolgt, die indirekte, endogen induzierte von der Gefäßwand her (31):

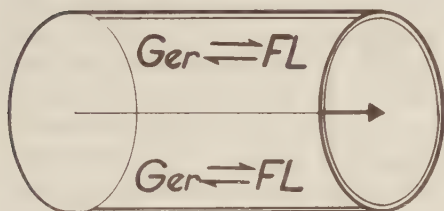


Exogen induzierte Endogen induzierte Thrombolysis

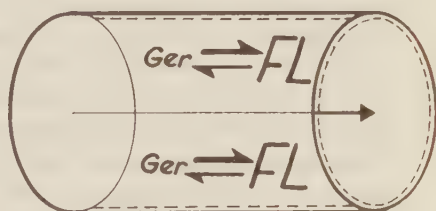
Versucht man eine Verbindung zwischen der vasomotorischen Aktivität und der endogen induzierten Fibrinolyse herzustellen, so ist vorstellbar, daß die mit der vermehrten Bewegung der Gefäßwand verbundene Permeabilitätssteigerung den Einstrom von Lysokinasen in die Blutbahn begünstigt. Ein derartiger Vorgang könnte eine Verschiebung des nach ASTRUP an der Gefäßwand bestehenden Gleichgewichts von Gerinnung und Fibrinolyse auf die Seite der Fibrinolyse bewirken, wie sie das folgende Gefäßwand-Schema wiedergibt; trotz stark mechanistischer Züge ist eine derartige Vorstellung nicht von der Hand zu weisen:

Abb.2

Das fibrinolytische Gleichgewicht an der Gefäßwand



*Normales Gleichgewicht
Gerinnung – Fibrinolyse*



*Verschiebung auf die
Seite der Fibrinolyse*

Verlagert sich das Gleichgewicht auf die Seite der Gerinnung, so erfolgt Einlagerung von Fibrin in die Gefäßwand; verlagert es sich auf die Seite der Fibrinolyse, so kann das Fibrin abgebaut werden. Pathologisch-physiologisch kommt nach HAMPERL die Fibrineinlagerung dadurch zustande, daß infolge einer Zirkulationsstörung Fibrinogen durch die Endothellücken der terminalen Strombahn hindurchtritt und durch Einwirkung der Gewebsthrombokinase zu Fibrinfäden ausfällt; die netzige Verklebung der Gewebsspalten führt zu Stoffwechselstörungen und gegebenenfalls zu entzündlicher Schädigung der Gefäßwand (32). Eine Hyperämisierung bzw. vasomotorische Stimulation derartig veränderter Gewebsteile müßte den resorptiven Abbau des ausgefallenen Fibrins begünstigen.

III. DAS WARME BAD UNTER DEM ASPEKT DER FIBRINOLYSE

1. Hyperthermie

Wenngleich, wie oben dargelegt, grundsätzliche Unterschiede zwischen der Körpertemperaturerhöhung im warmen Bad und derjenigen im Fieber bestehen, so ist es durchaus möglich, daß jede Wärmestauung im Organismus, gleich welcher Ursache sie ist, die Fibrinolyse aktivieren kann, wie dies bereits längere Zeit für das Fieber bekannt ist. Seit MENEHINIs Entdeckung im Jahre 1949 (33) wurde die Anwendung intravenöser Pyrogene zu einer erfolgreichen fibrinolytischen Therapieform entwickelt (34). Ob dabei die Fibrinolyse durch die Temperatursteigerung oder durch die biochemische Einwirkung der Pyrogene aktiviert wird, ist nicht hinreichend geklärt. Doch scheint die mit der Hyperthermie verbundene Stoffwechselstimulierung durch erhöhten Anfall bestimmter Katabolite eine endogene Fibrinolyse induzieren zu können, wobei die im warmen Bad auftretende Tendenz zur Alkalose begünstigend wirkt. Auch die erhöhte venöse Sauerstoffsättigung des Blutes, das nach Anwendung des warmen Bades eine deutlich hellrote Farbe zeigt, dürfte von Bedeutung sein, nachdem KIMMERLING 1953 die fibrinolysebegünstigende Wirkung eines O₂-reichen Milieus in vitro nachgewiesen hat (35).

2. Vasomotorik und Hyperämie

Während des Bades erfolgt eine Verschiebung des Blutvolumens in die zentralen Anteile des venösen Systems, nach dem Bade ein starker Reflux in die Peripherie. Die Badephase ist also mehr durch venöse Stauung in der Tiefe, die Nachphase mehr durch periphere Hyperämie charakterisiert. Nach den Erfolgen BIERs bei Behandlung von Gelenkversteifungen und Blutgerinnseln mit Extremitätenstauung und Heißluft-Hyperämisierung dürfte, der Ähnlichkeit der Phänomene wegen, ein ähnlicher Effekt beim warmen Bad zu erwarten sein.

ANDERSEN, der erstmals 1953 bei Anwendung der BIER'schen Extremitätenstauung eine erhebliche Fibrinolyse im Blut nachweisen konnte, stellte u. a. auch bei nur lokaler Stauung eine ubiquitäre Fibrinolysesteigerung in nicht gestauten Extremitäten fest (26), - eine Bestätigung für die Beobachtung BIERs, der auch bei nur lokaler Wärmeapplikation Besserung in entfernten Gelenken erzielt hatte (36). Zur Erklärung dieses Phänomens postuliert ANDERSEN zwei Schübe der Fibrinolyse bei Stauung:

1. durch die aus der Gefäßwand der gestauten Extremität ins Blut übertretenden fibrinolytischen Substanzen;
2. durch die nach Lösen der Stauung während der Phase der reaktiven Hyperämie

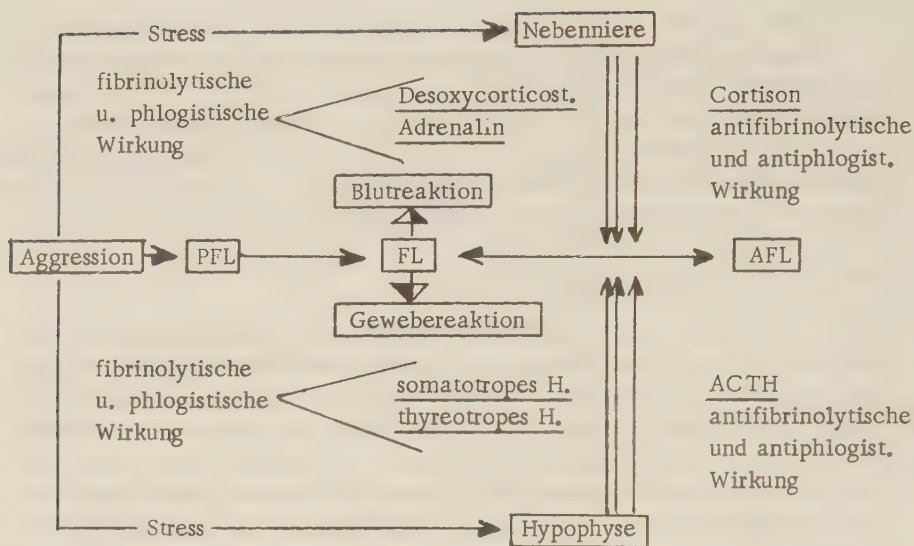
aus dem Gewebe in die Blutbahn tretenden fibrinolytischen Substanzen.

Diese Befunde legen den Schluß nahe, daß die durch die wechselnde Stauungshyperämie angeregte, generalisierte Vasomotorik zu einer Verschiebung des fibrinolytischen Gleichgewichts im Sinne ASTRUPS führt; dabei würde durch vermehrten Durchtritt mobilisierter Lysokinasen durch die Gefäßwand eine endogene Fibrinolyse induziert, ganz unabhängig davon, ob die vasomotorische Stimulation hämodynamisch oder zentralnervös bedingt ist.

3. Vegetativum und Endokrinium

Wie bereits erörtert, spricht die Veränderung der Kreislaufwerte im Verlauf eines warmen Bades für eine vorwiegend sympathicotone Reaktion des Organismus. Die enge Koppelung des vegetativen Nervensystems mit dem endokrinen System, wie sie beim Stress am deutlichsten zu erkennen ist, spielt auch beim warmen Bad eine entscheidende Rolle. In erster Linie dürften die Hormone des Hypophysen-Nebennieren-Komplexes die Fibrinolyse beeinflussen, wobei ihre quantitative und qualitative Ausschüttung ganz von der vegetativen Situation des Organismus gesteuert wird. Eine derartige rein endogen bedingte Spontanfibrinolyse wird natürlich in ihrem Ausmaß beschränkt sein, da jede Veränderung der Homöostase des Organismus eine kompensatorische Gegenreaktion hervorruft, die das gestörte Gleichgewicht wieder herstellt. Wird also durch einen aggressiven Reiz auf den Organismus im Rahmen der Gegenregulation Pro-fibrinolysin (PFL) zu Fibrinolysin (FL) umgewandelt, so folgt - nach einer gewissen Latenzzeit - eine Freisetzung von Antifibrinolysin (AFL), das die fibrinolytische Aktivität wieder hemmt. Da beim warmen Bad außer der physikalischen Wärmeapplikation dem Organismus nichts zugeführt wird, was eine länger anhaltende Fibrinolyse auslösen könnte, ist nur ein mehr oder minder flüchtiger Effekt zu erwarten, der jedoch die physiologische Tagesschwankung sicher überschreiten dürfte.

Aus einem Schema von STAMM ist die endokrine Beeinflußbarkeit der fibrinolytischen Systeme in Blut und Gewebe ersichtlich (27):



Stellt man die im Vorangehenden beschriebenen fibrinolyse-steigernden Faktoren unter Berücksichtigung des vegetativen Tonus den hemmenden Einflüssen gegenüber, so ergibt sich folgende grob-schematische Übersicht (+ bedeutet Förderung, - Hemmung der Fibrinolyse):

Wirkungen von	SYMPATHICUS	und	PARASYMPATHICUS
<u>Lokale W:</u> auf			
periphere Gef.	Vasokonstriktion	-	Vasodilatation +
terminale Strombahn	Verschuß mit kapill. Ischämie	-	Eröffnung mit periph. Hyperämie +
Blutstrom	Zentralisierung zentrale Stauung Beschleunigung		Dezentralisierung periphere Stauung Verlangsamung
<u>Milieu-W.</u> auf			
p _H -Tendenz	Azidose	-	Alkalose +
Blutgase	CO ₂ -Retention durch Flachatmung	-	venöse O ₂ -Sättigg. durch Hyperventil. +
Stoffwechsel	Hemmung		Förderung
<u>Endokrine W:</u>			
Hypophyse	somatotropes H. + thyreotropes H. +		ACTH -
Nebenniere	Desoxycorticost. + Adrenalin +		Cortison -

Das Schema läßt erkennen, daß bezüglich der lokalen und der Milieu-Wirkungen der Parasympathicus, bezüglich der endokrinen Wirkungen der Sympathicus die Fibrinolyse begünstigt. Es ist daher vorstellbar, daß das vegetativ stark stimulierende warme Bad durch geeignete Koordination der beiden vegetativen Reaktionsformen eine Fibrinolyseaktivierung auslösen kann. Die im experimentellen Teil durchzuführenden Kreislaufuntersuchungen im warmen Bad sollen Aufschluß über das Verhalten des vegetativen Tonus geben und einen Versuch zur Analyse dieser komplexen Reaktion des Organismus darstellen.

IV. ERFORDERLICHE UNTERSUCHUNGEN

Entsprechend den in der Literatur beschriebenen Befunden und Hinweisen sollen folgende Bestandteile und Eigenschaften des Blutes auf ihre Veränderlichkeit bei Einwirkung des kurzzeitigen hyperthermen Bades geprüft werden:

1. Blutgerinnungsfaktoren

Thrombozyten, Prothrombin und Fibrinogen sollen auf quantitative Veränderungen untersucht werden, die Thrombozyten außerdem auch auf qualitative bezüglich ihrer Retraktionskraft.

2. Fibrinolytische Eigenschaften

Es soll die Lysistendenz des Vollblutes (Thrombelastogramm), des thrombozytenhaltigen Plasmas (BENTHAUS-Test) und der Euglobulinfraktion des Plasmas (Euglobulinlysis-Test) festgestellt werden.

3. Ausschluß-Untersuchungen

Zur Sicherung der Befunde soll durch Kontrolle des Hämatokrits ein "Plasma-verdünnungs-Effekt", der nach KÜHNAU durch Einstrom von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn zustandekommt (37), ausgeschlossen werden, desgleichen durch Anfertigung eines Differential-Blutbildes ein "Alterungs-Effekt" des weißen Blutbildes.

4. Kreislaufwerte

Es sollen während des Bades Puls und Blutdruck, außerdem auch die sublinguale Körpertemperatur gemessen werden.

B. EXPERIMENTELLER TEIL

I. TECHNISCHE VORBEMERKUNGEN

1. Versuchsanordnung

Die im Folgenden verwendeten Abkürzungen bedeuten:

LW	=	Leerwert (Ausgangswert zu Beginn des Versuchs)
VW	=	Vergleichswert (am Ende des Versuchs)
MW	=	arithmetischer Mittelwert
% d. LW	=	Differenzangabe LW - VW bezogen auf den LW = 100 %
TK	=	Thrombokinese
Vp.	=	Versuchsperson
Pat.	=	Patient
+	=	Fibrinolyse-Beschleunigung
-	=	Fibrinolyse-Hemmung
TEG	=	Thrombelastogramm

Bei der Untersuchung der fibrinolytischen Aktivität bei Anwendung hyperthermer Bäder soll nach folgender Anordnung vorgegangen werden:

Unmittelbar vor Beginn des Bades wird ein 1. Mal (LW), sofort nach Beendigung ein 2. Mal (VW) Citratblut 1 ad 5 aus der Cubitalvene entnommen. Während der Dauer des Bades wird der LW bis zur Abnahme des VW für 25-35 min gelagert; dies ist notwendig, da beide Blutproben genau gleichen Verarbeitungsbedingungen unterliegen sollen bezüglich des Zentrifugierens, Pipettierens und der Reagentien, besonders der TK. Ein derartiges Vorgehen läßt aber die Möglichkeit offen, daß sich in vitro Veränderungen der Fibrinolyse-Eigenschaften als eine Art Lagerungseffekt ergeben. Um eine derartige Fehlerquelle aufzudecken und abzugrenzen, sollen diejenigen Testmethoden, die der Bestimmung der fibrinolytischen Aktivität dienen, einer experimentellen Prüfung unterzogen werden mit dem Ziel, die für die Stabilität des LW günstigste Lagerungsmethode - bei Zimmertemperatur, im Kühlschrank oder im Eisbecher - zu ermitteln. Auch die Möglichkeit einer Fibrinolyse-Aktivierung durch die 1. Venenpunktion soll in Betracht gezogen und geprüft werden. Um die Untersuchungsergebnisse weitestgehend zu sichern, sollen, soweit es die zur Verfügung stehende Plasamenge zuläßt, Parallelbestimmungen durchgeführt werden, und zwar im 2-6fachen Ansatz.

Bei den Untersuchungen sollen nur Vollbäder angewandt werden, und zwar möglichst unter den Bedingungen der Grundumsatzbestimmung, d. h. bei Ent-

spannung und möglichst geringer Körperbewegung. Blutdruck und Puls werden in bestimmten Zeitabständen registriert, die Körpertemperatur sublingual gemessen.

2. Erforderliche Instrumente, Apparate, Reagentien

a) Instrumente

Record-Spritzen 5 cm³

V2A-Injektionskanülen Nr. 1 und 2

Reagenz-Gläser, lichte Weite 15 mm, Länge 16 cm

Uhlenhut-Röhrchen, " " 8 mm, " 10 cm

Zentrifugengläser, " " 13 mm, " 10 cm

mit rundem Boden

Ni81-Röhrchen mit Graduierung 0,01 ml

Pipetten für 0,1 ml, 1,0 ml, 10,0 ml

Leukozyten-Pipetten 1,1 ml

Hämatokrit-U-Röhrchen mit Graduierung

Neubauer-Zählkammer

Thermometer, Glasstäbe, Drahtösen

Anm.: Die Glasinstrumente werden vor Gebrauch 2 Stunden bei 200°C trockensterilisiert.

b) Apparate

Trockensterilisator bis 200°C

Mikrowaage, Eichung in mg

Zentrifuge von 1000 bis 3000 U/min

Thermostaten-Glaskugel, Erhitzung mit Bunsenbrenner auf 37,5°C
Wassertemperatur

Thermostaten-Rührautomat mit 37,5°C Wassertemperatur

Brutschrank mit 37,5°C Lufttemperatur

Kühlschrank (+6°C)

Tiefkühltruhe zur Lagerung der TK

Thermosbecher zur Eiskühlung

Thrombelastograph

Mikroskop für Ölimmersion und Phasen-Kontrast-Darstellung

Stopp-Uhr 1/10 sec

Blutdruck-Apparat

c) Reagentien

Aqua bidest.

Physiologische NaCl 0,9 %

Natriumcitrat 3,8 %

CaCl₂ 1 %, 1,29 %, m/40

Novocain 2 %

Diäthylbarbiturpuffer pH 7,6

Paraffin. liquid.

Glyzerin

Gelatinepulver

Reagentien zur Färbung der Blutausstriche

Gewebsthrombokinas (Herstellungsverfahren siehe im Folgenden)

3. Herstellung und Eigenschaften der Thrombokinas

Die Thrombokinas spielt bezüglich der Versuchsergebnisse eine wesentliche Rolle. Sie wird vom Hämatologischen Labor nach folgendem Verfahren hergestellt: Von der Arachnoidea befreites Humanhirn wird zerkleinert und mit Azeton getrocknet. Die Trockensubstanz wird fein zerrieben und, in Ampullen gefüllt, in der Tiefkühltruhe gelagert. Der Ansatz erfolgt unmittelbar vor Verwendung, indem 200 mg der granulierten TK in 5 ml physiologischer NaCl 20 min lang in einem Wasserbad von 50°C extrahiert werden; in Abständen von 5 min wird der Inhalt des Reagenz-Glases vorsichtig aufgeschüttelt. Nach Sedimentieren und Abkühlen ist die TK verwendungsfähig und wird, um für einige Stunden einen möglichst stabilen Standard-Effekt zu sichern, in Eis gestellt.

Es ist naheliegend, daß jede mit neuem Material hergestellte TK-Charge andere Eigenschaften hat, die vom Kinase-Gehalt des verarbeiteten Gewebes abhängen und jeweils neu getestet werden müssen. Ein sehr empfindlicher Indikator dafür ist die Euglobulinlysiszeit-Bestimmung. Die für die Untersuchungen verwendeten Thrombokinas-Chargen, TK 63 - TK 64 - TK 65, sind durch die Eu-Zeit-Mittelwerte von jeweils 10 Normalprobanden charakterisiert:

TK 63 : MW = 75 min $\pm$ 13,5

TK 64 : MW = 41 min $\pm$ 3

TK 65 : MW = 110 min $\pm$ 15

Die 3 TK-Chargen zeigen also eine erheblich unterschiedliche Aktivität. Um Untersuchungsergebnisse, die unter Verwendung einer TK-Charge gefunden werden, mit denen einer der anderen vergleichen zu können, ist es daher notwendig, die Werte in % des LW auszudrücken; durch diese Umrechnung ist die Konkordanz der Befunde gewährleistet.

4. Zusammensetzung der zu untersuchenden Bäder

Neben Wasserbädern ohne Zusätze sollen die im klinischen Bereich üblichen Moorschwebstoffbäder sowie echte Peloidbäder mit Aiblinger Bademoor angewendet werden.

Bei den Moorschwebstoffbädern handelt es sich um ein Konzentrat, dessen Trockensubstanz dieselbe prozentuale Zusammensetzung hat wie normales Bademoor, das aber - im Gegensatz zum echten Moorbad - in einer Verdünnung von 1:500 bis 1:1000 angewandt wird. Das normale Verhältnis von Trockensubstanz zu Wasser ist für das naturfeuchte Moor etwa 1:7; diese Bäder haben also eine erheblich höhere Konzentration an wirksamen, vor allem aber hyperämisierenden Substanzen. Ergänzend sei eine von SOUCI durchgeführte chemische Analyse des in Bad Aibling verwendeten Bademoores angefügt (38):

A. Allgemeine Zusammensetzung

In 1000 g naturfeuchtem Moor sind enthalten:

Wasser	875.00 g
Sand	2.70 g
Feinasche	3.87 g
Organische Substanz	<u>118.43 g</u>
	1000.00 g

Umgerechnet auf absolut trockene Substanz:

Sand	21.60 g
Feinasche	30.96 g
Organische Substanz	<u>947.44 g</u>
	1000.00 g

Spezif. Gewicht: naturfeucht	1070
trocken	1500

B. Analyse der absolut trockenen Substanz

a) anorganisch (= Feinasche):

Hervorzuheben ist lediglich der Gehalt an

Eisenoxyd Fe_2O_3 4.084 g

Aluminiumoxyd Al_2O_3 6.924 g

die neben den Huminsäuren die adstringierende Wirkung des Moores mitverursachen sollen.

b) organisch:

Gesamte Huminsäuren (Fulvo-, Hymatomelan-, Resthuminsäure)	605.0 g
Wachs (Bitumen)	67.9 g
Hydrolysierbare Substanz (Zellulose, Kohlenhydrate)	202.6 g
Stoffe unbek. Zusammensetzung	71.9 g

C. Verrottungsgrad

bezogen auf 100 Gewichtsteile der wasser- und aschefreien org. Subst.	66.5
--	------

D. Wasserstoffionen-Konzentration

in 1000 cm ³ der im naturfeuchten Moor enthaltenen Flüssigkeit	4.68 x 10 ⁻⁶ g
entsprechend einem p _H von	5.33

5. Verzeichnis der Versuche

Die Versuche wurden in der Zeit zwischen 10.12.63 und 10.3.65 durchgeführt, und zwar die der Gruppen a, b, d im Zentralbad der I. Med. Klinik, die der Gruppe e im Kurhaus Schloß Gherburg, Bad Aibling. Die Versuchspersonen der Gruppen a, b, c waren durchschnittlich 23 Jahre alt.

a) Wasserbäder von 38,5°C/20 min mit Vp:

Nr.	Vp.	Datum	TK
1	Schr	10.12.63	-
2	Wal	13.12.63	63
3	Eid	17.12.63	63
4	Schr	7. 1.64	63
5	Kli	10. 1.64	63
6	Schw	25. 1.64	63
7	Eid	27. 4.64	64
8	Eve	28. 4.64	64
9	Ing	29. 4.64	64
10	Sil	30. 4.64	64

b) Wasserbäder von 40°C/30 min
mit Vp.

Nr.	Vp.	Datum	TK
11	Naa	18.1.64	-
12	Hil	11.1.64	63
13	Ung	14.1.64	63
14	Kai	21.1.64	63
15	Eve	28.1.64	63
16	Schz	31.1.64	63

c) Versuche zur Prüfung der Untersuchungsmethoden

Nr.	Vp.	Datum	TK
17	Schr	24.3.64	63
18	Schr	16.4.64	63
19	Schr	17.4.64	64
20	Eid	18.4.64	64
21	Hil	21.4.64	64
22	Ung	21.4.64	64
23	Naa	22.4.64	64
24	Schr	22.4.64	64
25	Eve	23.4.64	64
26	Ing	24.4.64	64

d) Moorschwebstoffbäder von 38,5°C/20 min mit Pat.

Nr.	Pat.	Datum	TK	Alter	Geschl.	Diagnose
27	Ala	12.3.64	63	51 J.	männl.	Ischialgie
28	Str	13.3.64	63	55 J.	männl.	LWS-Beschwerden bei Kyphoskoliose
29	Kle	14.3.64	63	45 J.	weibl.	PCP
30	Qui	17.3.64	63	42 J.	weibl.	M. BECHTEREW
31	Ala	18.3.64	63	51 J.	männl.	Ischialgie
32	Rüg	20.3.64	63	23 J.	weibl.	Durchblut. störg.
33	Elf	24.4.64	64	26 J.	weibl.	Zustand nach Oophoritis bei Fe-Mangel-Anämie
34	Thu	2.5.64	64	28 J.	männl.	sek. chron. Polyarthrit

e) Moorbäder von 40-41°C/20-25 min mit Pat.

Nr.	Pat.	Datum	TK	Alter	Geschl.	Diagnose
35	Pri	8.3.65	65	53 J.	männl.	Spondylarthrosis deformans mit rezidiv. Lumbago
36	Stad	8.3.65	65	52 J.	männl.	Endangitis oblit. bei osteochondrot. Veränderungen im Bereich der LWS
37	Stad	8.3.65	65	32 J.	männl.	LWS-Syndrom
38	Wid	8.3.65	65	38 J.	männl.	Spondylarthrosis bei traumatischer Skoliose der LWS
39	Her	9.3.65	65	52 J.	männl.	Lumbo-Ischiopathie
40	Fri	9.3.65	65	54 J.	männl.	LWS-Syndrom bei Kyphoskoliose
41	Spü	9.3.65	65	62 J.	männl.	beidseitige Coxarthrose bei Ileosakral-Arthrose
42	Sti	9.3.65	65	64 J.	männl.	LWS-Bandscheibenschaden
43	Lin	10.3.65	65	37 J.	männl.	degenerative Veränderungen im Bereich von HWS + LWS
44	Sta	10.3.65	65	29 J.	männl.	neuralgische Beschwerden im li. Arm bei degenerat. Veränd. der HWS
45	Gle	10.3.65	65	40 J.	männl.	beginnende Spondylarthrose der LWS, neuralgische Beschwerden im li. Arm
46	Loh	10.3.65	65	57 J.	männl.	LWS-Syndrom mit rechtsseitiger Ischialgie

II. UNTERSUCHUNG VON BLUTGERINNUNGSFAKTOREN VOR UND NACH ANWENDUNG DES WARMEN BADES

1. Thrombozyten

a) Bestimmung der Thrombozytenzahl nach MARX-DERLATH:

In einer Leukozyten-Pipette wird Citratblut bis zur Marke 0,5 und 2 % Novocain bis zur Marke 1,1 aufgezogen. Die Pipette wird nach Verschluss der beiden Öffnungen mit Daumen und Mittelfinger durch Schütteln durchmischt und für 10-20 min zum Hämolysieren abgelegt. Die ersten 3-4 Tropfen des Hämolysats werden verworfen, bevor es in die Neubauer-Zählkammer eingebracht wird; diese wird dann für 20 min in die feuchte Kammer gelegt. Unter dem Phasenkontrast-Mikroskop werden 5 Quadrate ausgezählt, die Werte addiert und mit 1200 multipliziert.

In 8 Fällen wurden die Thrombozytenzahlen des LW vor und des VW nach einem heißen Wasserbad (38,5°C/20 min, 40°C/30 min) kontrolliert. Die Zählungen ergaben lediglich einen Unterschied zwischen LW und VW von durchschnittlich $\pm 10\,000/\text{mm}^3$, der im Bereich der Zählungenauigkeit liegt. Eine durch das warme Bad verursachte Thrombopenie, wie sie in der Literatur beschrieben wurde, dürfte damit ausgeschlossen sein.

b) Retraktionskraft der Thrombozyten nach BENTHAUS:

Das Citratblut wird 2 1/2 min lang bei 1000 U/min zentrifugiert. 0,5 ml des thrombozytenhaltigen Plasmas werden in ein Reagenz-Glas mit 4 ml 0,9 % NaCl pipettiert, die mit 2-3 Tropfen TK versetzt sind. Nach Rekalzifizierung mit 0,25 ml 1 % CaCl_2 wird durch Kippen gemischt. Das mit einem Gummistopfen verschlossene Reagenz-Glas wird in einen Ständer gestellt und mit Daumen und Mittelfinger in eine schnell rotierende Bewegung um die Längsachse versetzt, die den Zweck hat, den inzwischen entstandenen Thrombus von der Wand des Glases zu lösen und dadurch einer ungleichmäßigen Retraktion vorzubeugen. Das Reagenz-Glas wird senkrecht in einen Brutschrank mit 37,5°C Lufttemperatur gestellt. 2 Stunden nach Rekalzifizierung wird der retrahierte Thrombus von außen her in Länge und Breite ausgemessen; je kleiner er ist, desto größer ist die Retraktionskraft der Thrombozyten.

Es wurde bei Anwendung von Wasserbädern der Gruppen a und b die BENTHAUS-Retraktion von je 5 Versuchen gemessen, und zwar mit folgendem Ergebnis:

Retraktion bei Wasserbädern von 38,5°C/20 min

Nr.	LW	VW	Differenz LW-VW
2	0,6/0,9	0,5/0,9	0,1/0
3	0,5/1,0	0,6/1,0	0,1/0
4	0,4/0,6	0,4/0,6	0/0
5	0,4/0,8	0,4/0,7	0/0,1
6	0,4/0,8	0,4/0,9	0/0,1

Retraktion bei Wasserbädern von 40°C/30 min

Nr.	LW	VW	Differenz LW-VW
12	0,6/1,0	0,5/0,9	0,1/0,1
13	0,7/1,5	0,8/1,4	0,1/0,1
14	0,6/1,1	0,6/1,1	0/0
15	0,6/1,2	0,6/1,0	0/0,2
16	0,4/0,7	0,4/0,8	0/0,1

Die Retraktionsdifferenzen zwischen LW und VW betragen nicht mehr als durchschnittlich 0,1 cm. Diese Abweichung bleibt im Rahmen der Fehlerbreite des Tests und ist nicht signifikant.

Es zeigt sich also, daß die Thrombozyten unter der Wirkung des kurzzeitigen warmen Bades weder quantitativ im Sinne einer Thrombopenie noch qualitativ im Sinne einer Thrombasthenie verändert werden.

2. Prothrombinzeit nach QUICK

Das Citratblut wird 10 min lang bei 3000 U/min zentrifugiert. 0,1 ml des überstehenden Plasmas wird in ein Uhlenhut-Röhrchen pipettiert, das in eine Thermostaten-Kugel von 37,5°C Wassertemperatur gesetzt wird. Mit dem Zugeben von 0,2 ml einer 1:1-Mischung aus TK und m/40 CaCl₂, die ebenfalls auf 37,5°C gehalten wird, wird die Stopp-Uhr ausgelöst und der Inhalt des Röhrchens mit einer ausgeglühten Drahtöse in gleichförmiger Bewegung solange durchmischt, bis ein Gerinnsel an der Öse zu erkennen ist. Die bis zu diesem Punkt gemessene Zeit ist die Prothrombinzeit und beträgt für den Normalfall etwa zwischen 12 und 16 sec.

Bei folgenden Versuchen wurde die Prothrombinzeit festgestellt:

Wasserbäder 38,5°C/20 min

Nr.	LW	VW	Diff.
3	12,2	12,4	0,2
4	13,1	13,4	0,3
5	13,4	13,4	0
6	14,6	15,5	0,9
Mittlere Diff.			0,4

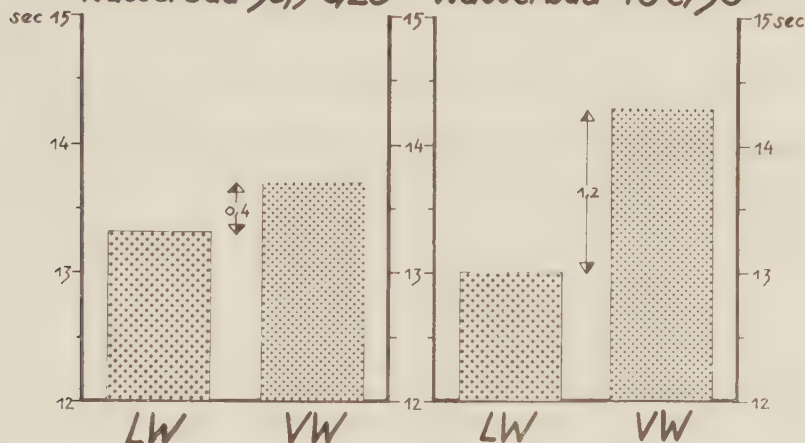
Wasserbäder 40°C/30 min

Nr.	LW	VW	Diff.
12	13,4	15,0	1,6
14	12,4	12,7	0,3
15	12,4	14,2	1,8
16	13,6	14,8	1,2
Mittlere Diff.			1,2

Die folgende graphische Darstellung zeigt die mittlere Verlängerung der Prothrombinzeit nach dem Bade als Ausdruck einer geringfügigen Senkung des Prothrombin-Spiegels:

Abb. 3

Mittlere Verlängerung d. Prothrombinzeit n. einem
Wasserbad 38,5°C/20' Wasserbad 40°C/30'



Bemerkenswert ist jedoch nur die bei Anwendung von Wasserbädern 40°C/30 min gefundene Prothrombinzeitverlängerung von durchschnittlich 1,2 sec, wenngleich sie im Bereich der physiologischen Schwankungsbreite bleibt und damit zu keiner eindeutigen Aussage berechtigt.

3. Fibrinogenbestimmung nach F. H. SCHULZ

Das Citratblut wird 10 min lang bei 3000 U/min zentrifugiert. 1 ml des überstehenden Plasmas wird in einem Nißl-Röhrchen für 10 min in ein Wasserbad von 56°C gestellt und sodann 10 min lang bei 3000 U/min zentrifugiert. Die an der Graduierung des Röhrchens ablesbare Menge des Präzipitats ist dem Fibrinogengehalt des Plasmas entsprechend der folgenden Eich-tabelle proportional:

Präzipitat in ml
pro ml Plasma
entspricht
mg% Fibrinogen

0,01	0,02	0,03	0,04	0,05	0,06	0,07
120	180	240	300	370	430	500

Bei Anwendung von Wasser- und Moorschwebstoffbädern ergaben sich folgende Fibrinogenwerte:

Nr.	LW: ml Präzip.	LW: mg% Fibrinog.	VW: ml Präzip.	VW: mg% Fibrinog.	Diff. LW-VW mg% Fibrinog.
7	0,04	300	0,04	300	0
8	0,02	180	0,02	180	0
10	0,02	180	0,01	120	60
14	0,02	180	0,01	120	60
15	0,03	240	0,02	180	60
16	0,01	120	0,01	120	0
27	0,03	240	0,02	180	60
28	0,015	150	0,015	150	0
29	0,04	300	0,03	240	60
30	0,01	120	0,01	120	0
31	0,015	150	0,015	150	0
32	0,025	210	0,025	210	0
33	0,03	240	0,03	240	0
34	0,055	400	0,055	400	0

In 9 von 14 Untersuchungen entspricht der Fibrinogenspiegel nach dem Bad dem LW, während sich in 5 Fällen ein Fibrinogenschwund von 60 mg% zeigt. In keinem Fall ist eine Zunahme des Fibrinogens nach dem Bade zu verzeichnen.

Der Fibrinogenspiegel wird also, im ganzen gesehen, durch die Wirkung des warmen Bades nicht beeinflusst; die in einigen Fällen beobachtete Senkungstendenz kann angesichts der Ungenauigkeit der Methode nicht als signifikant gelten.

III. UNTERSUCHUNG DER FIBRINOLYTISCHEN EIGENSCHAFTEN DES BLUTES VOR UND NACH ANWENDUNG WARMER BÄDER MIT KRITISCHER PRÜFUNG DER UNTERSUCHUNGSMETHODEN

1. Thrombelastogramm: Lysistendenz des Vollblutes

0,3 ml Citratblut werden in die Küvette des Thrombelastographen pipetiert und mit 0,06 ml 1,29 % CaCl_2 rekalfiziert; die Durchmischung erfolgt durch 5-maliges Eintauchen des TEG-Kolbens in die Küvette. Zum Luftabschluß wird mit Paraffin, liquid, überschichtet. Die Laufzeit soll möglichst mehr als 2 Stunden betragen.

Die Auswertung des TEG erfolgt durch Ausmessen von r = Reaktionszeit des rekalfizierten Citratblutes, k = Strecke zwischen Amplitude $a_1 = 1$ mm und $a_2 = 20$ mm, m_e = maximale Amplitude, a = postmaximale Amplitude nach mehrstündiger Laufzeit.

Der Index e (= epsilon) wird nach
$$e = \frac{m_e \times 100}{100 - m_e}$$
 berechnet.

Reaktionszeit r und Strecke k , welche die Geschwindigkeit des TEG-Anstiegs bzw. der Thrombusbildung angeben, sind für die Beurteilung der fibrinolytischen Aktivität nicht eindeutig verwertbar; dagegen läßt sich aus der maximalen Amplitude m_e bzw. Index e sowie aus der postmaximalen Amplitude a ein entsprechender Schluß ziehen.

Um festzustellen, ob die durch die Versuchsanordnung begründete Lagerung des LW einen Einfluß auf die Fibrinolyse nehmen kann, der sich im TEG bemerkbar macht, wurde die Thrombelastographie methodisch geprüft. Dabei wurde Citratblut während 60, 120, 180, 240 min bei Zimmertemperatur, im Kühlschrank und in Eis gelagert, bevor es im TEG auf seine fibrinolytischen Eigenschaften untersucht wurde.

Im folgenden ist die Lagerungszeit des VW sowie die Laufzeit des TEG bis zur Amplitude a in min angegeben.

a) Lagerung bei Zimmertemperatur (ca. 20°C)

Nr.		r	k	m _e	e	a
20	LW	12	13	47	89	48
	VW ₁ 60 min	14	11,5	46	85	40
	Diff. LW-VW ₁			+ 1	+ 4	+ 8
	VW ₂ 180 min	11	10	45	82	38
	Diff. LW-VW ₂			+ 2	+ 7	+ 10
22	LW	9	8	45	82	38
	VW ₁ 60 min	7	5	53	113	44
	Diff. LW-VW ₁			- 8	- 31	- 6
	VW ₂ 180 min	12	7	48	92	40
	Diff. LW-VW ₂			- 3	- 10	- 2
23a	LW	12	10	45	82	
	VW 120 min	11	13	34	52	
	Diff. LW-VW			+ 11	+ 30	
23b	LW	12	13	34	52	
	VW 180 min	12	13	34	52	
	Diff. LW-VW			0	0	

b) Lagerung im Kühlschrank (+ 6°C)

Nr.		r	k	m _e	e	a
19	LW	12	13	39	64	30
	VW ₁ 60 min	11	15	45	82	40
	Diff. LW-VW ₁			- 6	- 18	- 10
	VW ₂ 240 min	17	27	30	43	20
	Diff. LW-VW ₂			+ 9	+ 21	+ 10
20	LW	12	13	47	89	48
	VW ₁ 60 min	13	11,5	43	75	34
	Diff. LW-VW ₁			+ 4	+ 14	+ 14
	VW ₂ 180 min	12	8	47	89	36
	Diff. LW-VW ₂			0	0	+ 12

c) Lagerung im Eis- Thermosbecher

Nr.		r	k	m _e	e	a
22	LW	9	8	45	82	38
	VW ₁ 60 min	7	6	49	96	42
	Diff. LW-VW ₁			- 4	- 14	- 4
	VW ₂ 180 min	11	20	33	49	31
	Diff. LW-VW ₂			+ 12	+ 33	+ 7
nach 70 min						
23a	LW	12	10	45	82	
	VW 120 min	13	15	28	39	
	Diff. LW-VW			+ 17	+ 43	
23b	LW	12	13	34	52	
	VW 180 min	11	13	32	47	
	Diff. LW-VW			+ 2	+ 5	
25a	LW	16	13	38	61	
	VW ₁ 60 min	14	15	34	52	
	Diff. LW-VW ₁			+ 4	+ 9	
	VW ₂ 120 min	12	17	38	61	
	Diff. LW-VW ₂			0	0	
25b	LW	14	15	38	61	
	VW 60 min	15	15	36	56	
	Diff. LW-VW			+ 2	+ 5	

Aus den Ergebnissen der methodischen TEG-Untersuchungen lassen sich in Bezug auf Art und Dauer der Lagerung keine Gesetzmäßigkeiten ableiten, nach welchen sich die fibrinolytische Aktivität ändert. Bei einer Lagerungszeit von 60 min sprechen die Versuche a) 20, b) 20, c) 25a, 25b für eine Aktivierung, a) 22, b) 19, c) 22 für eine Hemmung der Fibrinolyse; bei einer Lagerungszeit von 120-240 min zeigt sich in den Versuchen a) 20, a) 23a, b) 19, c) 22, 23a, 23b eine Fibrinolysesteigerung, im Fall a) 22 eine Hemmung und in den Fällen a) 23b, b) 20 und c) 25a ein Konstantbleiben der fibrinolytischen Aktivität des gelagerten Blutes. Es handelt sich hierbei um verhältnismäßig geringfügige Veränderungen, die in Anbetracht der etwas groben Bestimmungsmethode der Thrombelastographie zu keiner Aussage berechtigen. In diesem Zusammenhang sei auf die Befunde von CROLLE und MARX hingewiesen, die den Einfluß der Lagerung von Plasma auf dessen Streptokinase-Toleranz thrombelastographisch untersuchten. Dabei zeigte sich, daß Plasma, das mit 25 E Streptokinase 24 h lang bei +5°C stand, im Vergleich zu Frischplasma mit 25 E Streptokinase eine verlängerte Lysiszeit hat, des weiteren, daß Plasma, das 24 h bei +5°C stand, bei Zusatz von 25 E Streptokinase etwa die gleiche Lysistendenz wie Frischplasma zeigt (39).

Diese sowie die eigenen Untersuchungsbefunde sprechen dafür, daß sich die Lagerung nur geringfügig im TEG auswirkt; kleinere Abweichungen vom LW sind daher mit Vorbehalt zu betrachten.

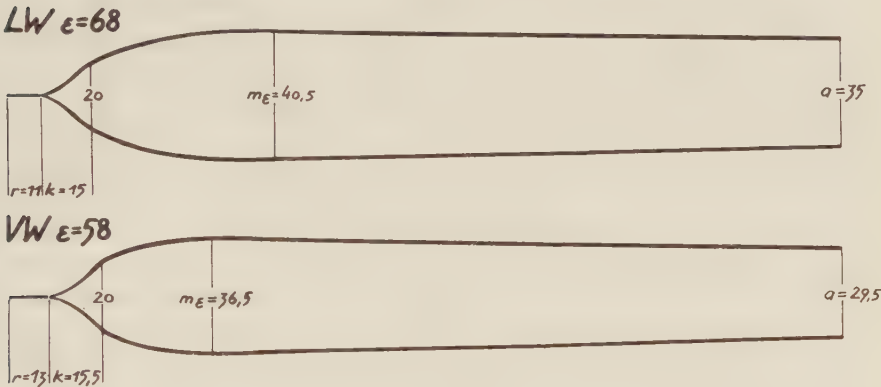
Bei 18 Bäderversuchen wurde von LW und VW ein TEG angefertigt, wobei es in 12 Fällen zu frühzeitigen Abrissen kam. Nur 6 TEG mit einer Laufzeit von 2 h 15 min waren vollständig geschrieben und konnten ausgemessen werden. Es wurden dabei Wasserbäder von $38,5^{\circ}\text{C}/20$ min und $40^{\circ}\text{C}/30$ min angewendet.

Nr.		r	k	m _e	e	a (2h 15min)
5	LW	10	23	39	64	38
	VW	10	22	30	43	25
8	LW	14,5	13,5	43	75	35
	VW	15,5	16	37	59	29
13	LW	8,5	10,5	46	85	
	VW	11	15	38	61	
14	LW	10	11	33	49	
	VW	10	13	34	52	
15	LW	15	20	38	61	33
	VW	16	15	38	61	30
16	LW	9	11	44	79	34
	VW	14	12	42	72	34
Mittelwerte						
der	LW	11	15	40,5	68	35
der	VW	13	15,5	36,5	58	29,5
Diff. der MW von LW u. VW				+ 4	+ 10	+ 5,5

Die Unterschiedlichkeit der TEG von LW und VW ist unter Verwendung der Mittelwerte in der folgenden Abbildung dargestellt:

Abb.4

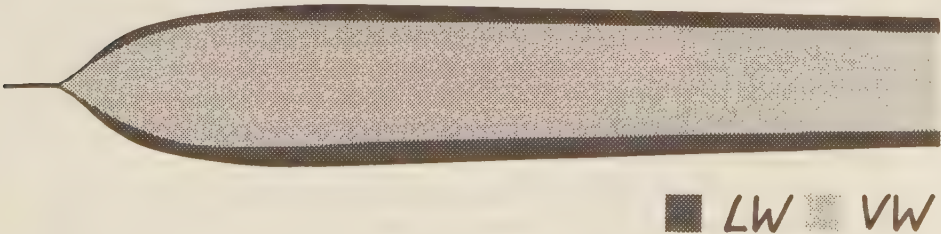
Verschmälerung des TEG nach dem warmen Bad (Mittelwerte von 6 TEG mit Laufzeit 2h 15')



Noch deutlicher wird die unterschiedliche Breite im TEG, wenn man die Kurve des VW auf die des LW projiziert; dabei sind die Werte von Versuch 8 verwendet:

Abb.5

TEG - Vergleich des LW und VW von Versuch 8



Die Auswertung von 6 Thrombelastogrammen, die vor und nach Anwendung hyperthermer Bäder angefertigt wurden, ergab also eine durch die Wirkung des Bades bedingte Steigerung der Lysistendenz des Blutes. Das Ausmaß des Effekts läßt sich aus dem Befund nicht ableiten, da die Thrombelastographie, wie die kritische Untersuchung zeigte, nicht geeignet ist, feinere Unterschiede in der fibrinolytischen Aktivität zu erfassen.

2. BENTHAUS-Test: Lysistendenz des thrombozytenhaltigen Plasmas

Der Ansatz erfolgt, wie auf Seite 30 (II. 1. b) beschrieben. Die Lysis des retrahierten Thrombus erfolgt innerhalb von etwa 2-5 Tagen und ist am Strukturverlust des Gerinnsels bis zur totalen Auflösung erkennbar. Bei geeigneter Technik und möglichst erschütterungsfreier Lagerung im Brutschrank ist das häufige, die Beobachtung erschwerende Absinken des Thrombus zu vermeiden und die Lysis am "schwebenden" Thrombus sehr gut zu verfolgen. Eine Modifikation, die das Anhaften des Gerinnsels an der Wand des Reagenz-Glases verhindern soll, ist die Präparation des Glases mit Gelatine:

1 g Gelatinepulver wird in 10 ml Aqua dest. mit 1 ml Glyzerin gelöst und erhitzt. In den mit dieser Lösung ausgegossenen und luftgetrockneten Gläsern ist eine Adhäsion des Thrombus an der Glaswand durch Herabfließen der Gelatine nicht möglich. Die Beobachtbarkeit ist jedoch wegen der Eintrübung des Glasinhalts erschwert, so daß diese Modifikation nach einigen Versuchen wieder verlassen werden mußte.

Die Beurteilung des Lysiszeitpunktes wurde nach folgender Definition gehandhabt:

Die Lysis ist total, wenn nach Strukturverlust und Absinken des Thrombus bei vorsichtigem Aufschütteln des Reagenz-Glases nur noch eine homogene, partikelfreie Trübung zu erkennen ist. Dies kann, je nach Eigenschaften des Blutes und der verwendeten TK, nach 24-120 Stunden der Fall sein. Es war daher aus verständlichen Gründen nicht immer möglich, den Lysiszeitpunkt auf die Stunde genau zu erfassen, so daß sich hierdurch eine geringfügige Fehlerquelle ergab. Als Nebebefund wurde die Beobachtung gemacht, daß ein bereits gelöster, jedoch weiterhin im Brutschrank aufbewahrter Ansatz innerhalb von 24 Stunden zu einem sehr kohärenten Sediment konglomeriert, daß sich oft auch bei kräftigem Schütteln nicht wieder vollständig löst. Diese Tatsache kann, wenn die Lysis des Thrombus nicht konsequent kontrolliert wird, zu einer erheblichen Fehlbeurteilung der Lysisdauer führen.

Um die physiologische Schwankungsbreite des BENTHAUS-Tests zu erfassen und mögliche Fehlerquellen auszuschließen, die sich durch die 2. Blutentnahme oder durch die Lagerung des LW-Blutes ergeben könnten, wurde eine methodische Untersuchung durchgeführt. Die Angabe der Lysiszeiten erfolgt dabei in Stunden.

Verhalten der BENTHAUS-Lysiszeit bei

a) 2 Blutabnahmen im Abstand von 60 min

Nr.		Lysiszeit	Diff. LW - VW
17	LW	48	0
	VW	48	
23	LW	38	0
	VW	38	
24	LW	28	0
	VW	28	
25	LW	34	+ 1
	VW	33	
26	LW	36	+ 2
	VW	34	

b) Lagerung des Citratblutes während 1-3 Stunden

aa) bei Zimmertemperatur

Nr.		Lysiszeit	Diff. LW-VW
20	LW	40	0
	VW ₁ 1h	40	
	VW ₂ 3h	38	
21	LW	27	+3
	VW 1h	24	
22	LW	18	-3
	VW ₁ 1h	21	
	VW ₂ 3h	17	
23	LW	38	+4
	VW ₁ 1h	35	
	VW ₂ 3h	34	

bb) im Eis-Thermosbecher

Nr.		Lysiszeit	Diff. LW-VW
21	LW	27	0
	VW 1h	27	
22	LW	18	-3
	VW ₁ 1h	17	
	VW ₂ 3h	21	
23	LW	38	+2
	VW ₁ 1h	36	
	VW ₂ 3h	36	
24	LW	28	0
	VW 1h	28	
25a	LW	34	+1
	VW 1h	33	
25b	LW	33	0
	VW 1h	33	
26	LW	36	+2
	VW 1h	34	

Die Untersuchungen zeigen, daß bei 2 Blutabnahmen im Abstand von 60 min im BENTHAUS-Lysistest keine signifikanten Unterschiede in der fibrinolytischen Aktivität des Blutes bestehen. Dasselbe gilt für die Lagerung des Citratblutes während 1-3 Stunden bei Zimmertemperatur und im Eis-Thermosbecher: es ist lediglich eine Lysisbeschleunigung im VW von etwa 1-3 h festzustellen, die jedoch im Fehlerbereich der Methode bleibt. Wie das TEG, so ist auch dieser Test nur zur Erfassung größerer Unterschiede der Lysistendenz geeignet.

Die Untersuchung der Lysiszeit bei Anwendung verschiedener hyperthermer Bäder führte zu folgenden Ergebnissen:

a) Wasserbäder 38,5°C/20 min

Nr.	LW	VW	Diff. LW-VW
2	60	50	+ 10
3	60	40	+ 20
4	60	24	+ 36
5	48	40	+ 8
6	60	40	+ 20
7	45	26	+ 19
8	45	30	+ 15
10	41	20	+ 21
MW	53	34	+ 19 = 36% d. LW

b) Wasserbäder 40°C/30 min

Nr.	LW	VW	Diff. LW-VW
12	60	42	+ 18
13	44	22	+ 22
14	36	21	+ 15
15	40	28	+ 12
16	54	28	+ 26
MW	47	28	+ 19 = 40% d. LW

c) Moorschwebstoffbäder

Nr.	LW	VW	Diff. LW-VW
29	54	44	+ 10
30	54	48	+ 6
31	72	48	+ 24
32	70	48	+ 22
34	63	48	+ 15

MW	61	47	+ 14 = 23% d. LW
----	----	----	---------------------

d) Moorpeloidbäder

Nr.	LW	VW	Diff. LW-VW
35	136	106	+ 30
37	51	22	+ 29
38	134	104	+ 30
39	135	63	+ 72
42	100	80	+ 20
43	118	75	+ 43
44	98	86	+ 12
45	96	84	+ 12
46	72	50	+ 22

MW	100	70	+ 30 = 30% d. LW
----	-----	----	---------------------

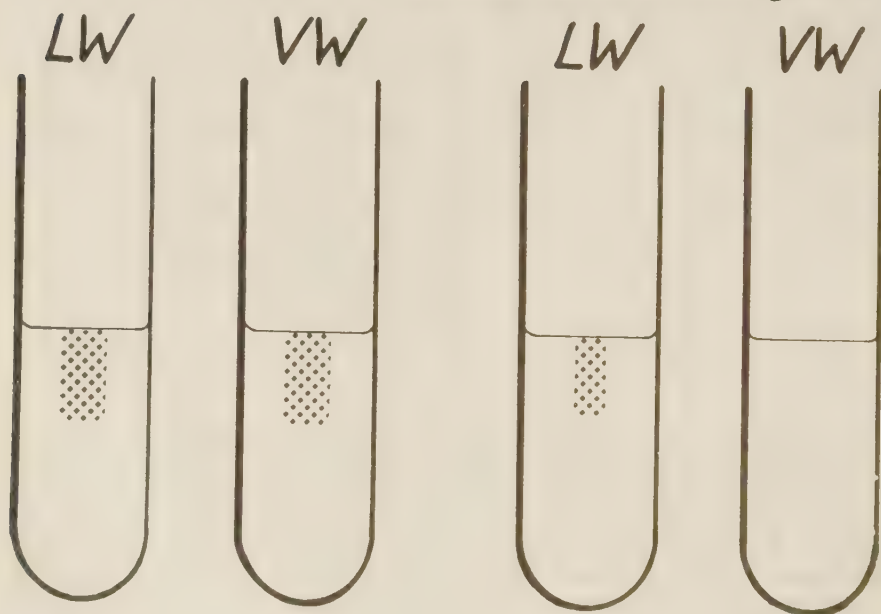
Diese Ergebnisse sprechen eindeutig für eine erhebliche Steigerung der fibrinolytischen Aktivität nach Anwendung warmer Bäder. Da im Verlauf der Untersuchungen 3 verschiedene Chargen von TK verwandt wurden, sind die Ergebnisse der einzelnen Bädergruppen nicht exakt miteinander vergleichbar; die durch ein kurzzeitiges warmes Bad verursachte Fibrinolysebeschleunigung kann jedoch mit durchschnittlich 30 % des LW angegeben werden. Es handelt sich dabei um verhältnismäßig grobe Werte, die nichts darüber aussagen, welches der Bäder die größte Wirkung besitzt.

Am augenfälligsten machte sich die gesteigerte fibrinolytische Aktivität darin bemerkbar, daß zum Lysiszeitpunkt des VW im LW-Ansatz der Thrombus noch vollständig erhalten oder in Lysis war, d. h. noch erhebliche Thrombusreste vorhanden waren, wie es die folgende Abbildung zeigt.

Daß es sich dabei nicht um Lagerungseffekte handelt, ist durch die methodische Untersuchung des BENTHAUS-Lysistests ausgeschlossen worden.

Abb. 6

BENTHAUS – Retraktion und Lysis



*Retraktion 2 Std.
nach Recalcifiz.*

*Zeitpunkt der
Totallysis d. VW*

3. Euglobulinlysis-Test: Lysistendenz der Euglobulinfraktion des Plasmas

Das Citratblut wird 10 min lang bei 3000 U/min zentrifugiert. 0,5 ml des überstehenden Plasmas werden in ein Zentrifugenglas mit 8 ml Aqua bidest. pipettiert, die mit 0,15 ml 1 % Acid. acetic. angesäuert sind. Das Ausfallen der Euglobulinfraktion ist an der auftretenden Trübung des Gemisches erkennbar, das für 30 min in den Kühlschrank gestellt wird. Sodann wird nach 10 min Zentrifugieren bei 3000 U/min der Überstand abgegossen, so daß nur der Bodensatz, der die Euglobuline enthält, im Zentrifugenglas bleibt. Dieses wird zur Entfernung der letzten Flüssigkeitsreste mit der Öffnung nach unten für einige Minuten auf Filterpapier gestellt.

Der Inhalt eines Reagenz-Glases, in dem 4 ml 0,9 % NaCl, 0,75 ml Diäthylbarbitur-Puffer von p_H 7,6 und 0,25 ml TK angesetzt sind, wird zum Präzipitat in das Zentrifugen-Glas gegossen. Mit einem Glasstab werden die Euglobuline durch vorsichtiges Zerreiben in Lösung gebracht. Nach Zurückgießen des Gemisches in das Reagenz-Glas wird mit 0,5 ml m/40 $CaCl_2$ rekalkifiziert und durch kurzes Kippen gemischt. Nach Einsetzen des mit einem Gummistopfen verschlossenen Glases in einen Schauglas-Rührthermostaten von $37,5^{\circ}C$ Wassertemperatur erfolgt Gerinnung in toto, die am Auftreten kleiner Luftbläschen im ganzen Gerinnsel erkennbar ist.

Die Zeit von der Rekalkifizierung bis zur vollständigen Lysis ist die Euglobulinlysiszeit; ihre durchschnittliche Dauer ist von der Aktivität der verwendeten Thrombokinase abhängig und beträgt etwa 30-150 min. Das Einsetzen des sichtbaren Lysisevorganges zeigt sich durch das Aufsteigen der Einschlußbläschen und den schleierartigen Strukturverlust des Gerinnsels an, dessen Lysiszone sich innerhalb weniger Minuten vom Boden des Reagenz-Glases bis zum Meniskus der Lösungsflüssigkeit bewegt. Die totale Lysis wird durch fädige Schlieren angezeigt, die bei vorsichtigem Bewegen des Reagenz-Glases absinken.

Um bei diesem sehr empfindlichen Test mögliche Fehlerquellen aufzudecken, wurden Untersuchungen zur Methodik angestellt mit dem Ziel, die Fehlerbreite der Methode sowie die Einflüsse von 2. Blutabnahme und Lagerung des LW-Blutes auf die Euglobulinlysiszeit zu erfassen.

Anhand der Versuche 17-26 der Versuchsgruppe c) konnte durch 4-6fache Parallelansätze die Fehlerbreite des Euglobulinlysis-Tests mit $\pm 2\%$ des LW bestimmt werden.

Weiterhin ergaben sich folgende Befunde:

Verhalten der Euglobulinlysis-Zeit bei

a) 2 Blutabnahmen im Abstand von 40-60 min

Nr.	Lysiszeit		Diff. LW - VW
17	LW	70	+ 3
	VW	67	
23	LW	41,5	+ 2,5
	VW	39	
24	LW	34	+ 1
	VW	33	
25	LW	46	+ 5
	VW	41	
26	LW	39	+ 2,5
	VW	36,5	

MW	der LW	46 = 100 %	
Mittlere Lysiszeit-Diff.			+ 2,8 = 6% d. LW

b) Lagerung des Citratblutes während 60 min

aa) bei Zimmertemperatur

Nr.	Lysiszeit		Diff.
20	LW	43,5	- 1,5
	VW	45	
21	LW	43	- 3
	VW	46	
22	LW	44,5	- 4,5
	VW	49	
23	LW	41,5	- 1,5
	VW	43	

MW d. LW	43 = 100 %	
MW d. Diff.		- 2,6
		= 6 % d. LW

bb) im Kühlschrank (+6°C)

Nr.	Lysiszeit		Diff.
18	LW	72	- 2
	VW	74	
19	LW	36	- 1
	VW	37	
20	LW	43,5	- 1,5
	VW	45	

MW d. LW	50 = 100 %	
MW d. Diff.		- 1,5
		= 3 % d. LW

cc) im Eis-Thermosbecher

Dabei ergaben die Untersuchungen teils eine Verkürzung, teils eine Verlängerung der Lysiszeit des VW gegenüber der des LW.

Nr.	Lysiszeit	Diff.
21	LW 43 VW 42,5	+ 0,5
24	LW 34 VW 33,5	+ 0,5
25a	LW 46 VW 44	+ 2,0
25b	LW 41 VW 40,5	+ 0,5
26a	LW 36,5 VW 36	+ 0,5

MW d. LW	40 = 100 %
MW d. Diff.	+ 0,8
	= 2 % d. LW

Nr.	Lysiszeit	Diff.
22	LW 44,5 VW 46	- 1,5
23	LW 41,5 VW 43	- 1,5
26b	LW 39 VW 39,5	- 0,5

MW d. LW	42 = 100 %
MW d. Diff.	- 1,2
	= 2,9 % d. LW

Verkürzung	+ 0,8
Verlängerung	<u>- 1,2</u>
Differenz:	- 0,4
	= 1 % des LW

c) Lagerung des Citratblutes länger als 2 Stunden

aa) bei Zimmertemperatur

Nr.	Lysiszeit	Diff.
20	LW 43,5 3h VW 46,5	- 3
22	LW 44,5 3h VW 47	- 2,5
23	LW 39 3h VW 42	- 3

MW der LW	42 = 100 %
MW der Diff.	- 2,8
	= 6,7 % d. LW

bb) im Kühlschrank (+6°C)

Nr.	Lysiszeit	Diff.
17a	LW 70 4h VW 78	- 8
17b	LW 67 3h VW 71,5	- 4,5
20	LW 43,5 3h VW 48	- 4,5

MW der LW	60 = 100 %
MW der Diff.	- 5,7
	= 9,5 % d. LW

cc) im Eis- Thermosbecher

Nr.	Lysiszeit		Differenz
21	LW	43	- 1
	2h VW	44	
23	LW	39	+ 1,5
	3h VW	37,5	
25	LW	46	+ 2,5
	2h VW	43,5	
26	LW	39	0
	2h VW	39	
MW der	LW	42 = 100 %	
MW der	Diff.	+ 0,75	
		= 1,8 % d. LW	

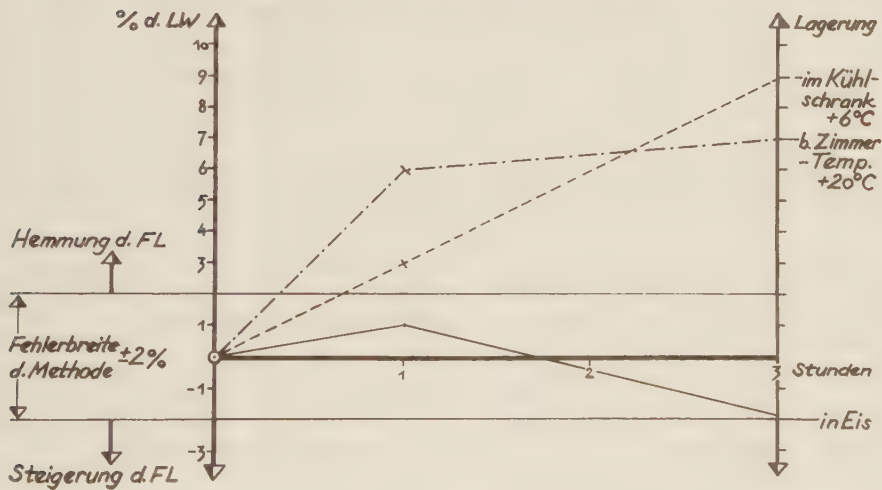
Die methodische Untersuchung des Euglobulinlysis- Tests brachte damit folgende Ergebnisse:

- a) Bei einer 2. Blutabnahme 40-60 min nach der 1., wie sie die Versuchsanordnung zu den Bäderversuchen erfordert, ist mit einer Lysisbeschleunigung von 6 % des LW zu rechnen. U. U. handelt es sich um einen Adrenalin-Effekt, der sich mit der Wirkung der bei der 1. Blutentnahme freigesetzten "Stichthrombokinasen" überlagert.
- b) Bei Lagerung von Citratblut während 60 min zeigt sich eine verschieden starke Tendenz zur Hemmung der Fibrinolyse, und zwar bei Zimmer-Lagerung um 6 % des LW, bei Kühlschrank-Lagerung um 3 % des LW, bei Eis-Lagerung um 1 % des LW. Der Kälteschock bei Lagerung des Citratblutes in Eis hat damit die geringste Abweichung vom LW zur Folge und ist als Standardmethode am besten geeignet.
- c) Bei Lagerung von Citratblut während durchschnittlich 3 Stunden ergibt sich eine Verzögerung der Lysiszeit um etwa 7 % des LW bei Zimmer-Lagerung und von 9 % des LW bei Kühlschrank-Lagerung; die Lagerung in Eis hat eine Beschleunigung der Fibrinolyse um etwa 2 % des LW zur Folge.

Wie die graphische Darstellung dieser Befunde zeigt, bleiben die Veränderungen der fibrinolytischen Eigenschaften des in Eis gelagerten Blutes im Bereich der Fehlerbreite der Methode, während das bei Zimmertemperatur und im Kühlschrank gelagerte Blut eine deutliche Verminderung seiner Lysistenz aufweist:

Abb. 7

Veränderungen der Euglobulinlysiszeit nach Lagerung des Citratblutes bei versch. Temp.



Bei Anwendung der verschiedenen warmen Bäder wurde die Euglobulin-
 lysiszeit bestimmt. In der folgenden Zusammenstellung ist die verwendete TK
 berücksichtigt, für deren Eigenschaften dieser Test sehr empfindlich ist.

Euglobulinlysiszeiten vor und nach dem Bad für

a) Wasserbäder von $38,5^{\circ}\text{C}/20\text{ min}$

mit TK 63

Nr.	Lysiszeit		Diff.
2	LW	100	+ 10
	VW	90	
3	LW	160	+ 40
	VW	120	
4	LW	85	+ 25
	VW	60	
5	LW	100	+ 20
	VW	80	
6	LW	80	+ 15
	VW	65	

MW d.	LW	105 = 100 %
MW d.	VW	83
MW d.	Diff.	+ 22
		= 21 % d. LW

mit TK 64

Nr.	Lysiszeit		Diff.
7	LW	57,5	+ 8,5
	VW	49	
8	LW	59	+ 4
	VW	55	
9	LW	37,5	+ 5,5
	VW	32	
10	LW	35,5	+ 5,5
	VW	30	

MW d.	LW	47 = 100 %
MW d.	VW	41
MW d.	Diff.	+ 6
		= 13 % d. LW

Mittlere Lysisheschleunigung des VW gegenüber dem LW: 17 %.

b) Wasserbäder von 40°C/30 min, mit TK 63

Nr.	Lysiszeit		Diff.
12	LW	90	+ 20
	VW	70	
13	LW	90	+ 20
	VW	70	
14	LW	90	+ 20
	VW	70	
15	LW	85	+ 25
	VW	60	
16	LW	80	+ 20
	VW	60	

MW der LW	87 = 100 %
MW der LW	66
MW der Diff.	+ 21
	= 24 % d. LW

Mittlere Lysisbeschleunigung des VW: 24 % des LW

c) Moorschwebstoffbäder von 38,5°C/20 min

mit TK 63

Nr.	Lysiszeit		Diff.
27	LW	100	+ 20
	VW	80	
28	LW	110	+ 20
	VW	90	
29	LW	150	+ 50
	VW	100	
30	LW	110	+ 45
	VW	65	
31	LW	105	+ 25
	VW	80	
32	LW	120	+ 20
	VW	100	

MW d. LW	116 = 100 %
MW d. VW	86
MW d. Diff.	+ 30
	= 26 % d. LW

mit TK 64

Nr.	Lysiszeit		Diff.
33	LW	46	+ 5
	VW	41	
34	LW	63	+ 13
	VW	50	

MW d. LW	54 = 100 %
MW d. VW	45
MW d. Diff.	+ 9
	= 17 % d. LW

Mittlere Lysisbeschleunigung des VW: 21 % des LW

d) Moorpeloid-Bäder von 40-41°C/20 - 25 min mit TK 65

Nr.	Lysiszeit		Differenz LW - VW
35	LW	101	+ 27
	VW	74	
36	LW	107	+ 24
	VW	83	
37	LW	96	+ 19
	VW	77	
38	LW	76	+ 15
	VW	61	
39	LW	96	+ 18
	VW	78	
40	LW	120	+ 24
	VW	96	
41	LW	93	+ 24
	VW	69	
42	LW	111	+ 20
	VW	91	
43	LW	146	+ 30
	VW	116	
44	LW	133	+ 33
	VW	100	
45	LW	122	+ 31
	VW	91	
46	LW	120	+ 30
	VW	90	
MW der	LW	110 = 100 %	
MW der	VW	85,5	
MW der	Differenzen		+ 24,5 = 22% d. LW

Mittlere Lysisbeschleunigung des VW: 22 % des LW

Berücksichtigt man die Ergebnisse der methodischen Untersuchungen dieses sehr empfindlichen Tests, so ist eine verschieden starke Reduktion der bei den Bäderversuchen ermittelten Werte erforderlich. So problematisch auch eine derartige nachträgliche Korrektur ist, so gewährleistet der optimale Abzug der möglichen Fehlerfaktoren, wie sie durch die Versuchsanordnung zwangsläufig entstehen, doch eine hinreichend objektive Bewertbarkeit der Befunde.

Der LW, der einer 30-40 min langen Lagerung in verschiedenem Milieu ausgesetzt war, muß demnach in folgender Weise korrigiert werden:

1) Lagerung bei Zimmertemperatur

Mittlerer LW - 6 % d. mittl. LW = korrigierter LW

2) Lagerung im Kühlschrank

Mittlerer LW - 3 % d. mittl. LW = korrigierter LW

3) Lagerung in Eis

Da die Veränderungen der fibrinolytischen Aktivität bei Eislagerung die Fehlerbreite der Methode nicht übersteigen, ist keine Korrektur des LW nötig. Der VW muß mit Rücksicht auf die durch die 2. Blutabnahme ausgelöste Fibrinolyse-Beschleunigung bei allen Versuchsergebnissen korrigiert werden:

4) 2. Blutabnahme

Mittlerer VW + 6 % d. korrig. LW = korrigierter VW

Korrektur der Ergebnisse des Euglobulinlysis-Tests:

a) Wasserbäder von 38,5°C/20 min

mit TK 63

Versuchsergebnis	Korrektur	nach Modus
LW 105	99	1)
VW 83	89	4)
Diff. 22 = 21% d. LW		
Diff. 10 = 10 % d. LW		
Versuchsergebnis	Korrektur	nach Modus
LW 47	47	3)
VW 41	44	4)
Diff. 6 = 13% d. LW		
Diff. 3 = 6 % d. LW		

mit TK 64

Mittlere korrigierte Lysisbeschleunigung: 8 % d. LW

b) Wasserbäder von 40°C/30 min

mit TK 63

Versuchsergebnis	Korrektur	nach Modus
LW 87	82	1)
VW 66	71	4)
Diff. 21 = 24% d. LW		
Diff. 11 = 13,5 % d. LW		

Mittlere korrigierte Lysisbeschleunigung: 13,5 % d. LW

c) Moorschwebstoffbäder von $38,5^{\circ}\text{C}/20 \text{ min}$

mit TK 63

Versuchsergebnis	Korrektur	nach Modus
LW 116	112,5	2)
VW 86	92,5	4)

mit TK 64

Diff. $30=26\%$ d. LW	Diff. $20 = 18\%$ d. LW	
Versuchsergebnis	Korrektur	nach Modus
LW 54	54	3)
VW 45	48	4)
Diff. $9 = 17\%$ d. LW	Diff. $6 = 11\%$ d. LW	

Mittlere korrigierte Lysisbeschleunigung: $14,5\%$ d. LW

d) Moorpeloid-Bäder $40-41^{\circ}\text{C}/20-25 \text{ min}$

mit TK 65

Versuchsergebnis	Korrektur	nach Modus
LW 110	110	3)
VW 85,5	92	4)
Diff. $24,5=22\%$ d. LW	Diff. $18 = 16,5\%$ d. LW	

Durch diese Korrektur-Maßnahmen wird die im Euglobulinlysis-Test festgestellte Fibrinolyse-Beschleunigung bei Anwendung warmer Bäder verschieden stark reduziert, und zwar bei

Wasserbädern $38,5^{\circ}\text{C}/20 \text{ min}$	von 17 auf 8% des LW,
Wasserbädern $40^{\circ}\text{C}/30 \text{ min}$	von 24 auf $13,5\%$ des LW,
Moorschwebstoffbädern	von 21 auf $14,5\%$ des LW,
Moorpeloid-Bädern	von 22 auf $16,5\%$ des LW.

Dabei können die unveränderten Werte, wie sie die Versuche ergaben, als obere, die korrigierten Werte als untere Grenze des Fibrinolyse-Effekts betrachtet werden. Abgesehen von den Wasserbädern $38,5^{\circ}\text{C}/20 \text{ min}$, sind die Unterschiede in der Wirkung der verschiedenen Bäderarten jedoch zu gering, um eine signifikante Aussage zuzulassen. Es scheinen lediglich die kreislaufmäßig stärker belastenden bzw. stärker hyperämisierenden Bäder die Fibrinolyse in höherem Maße zu aktivieren als das ohne weiteres verträgliches Wasserbad von $38,5^{\circ}\text{C}/20 \text{ min}$.

Die vergleichende Darstellung der unveränderten (umrandetes Feld) und der korrigierten Versuchsergebnisse (gerasterter Teil des Feldes) veranschaulicht diese Befunde:

Abb. 8

Verkürzung der Euglobulinlysiszeit nach dem Bad



Anm: weiss = Mess-Ergebnisse der Versuche
gerastert = tatsächliche Lysissteigerung nach Reduktion der Messwerte

IV. AUSSCHLUSS-UNTERSUCHUNGEN

1. Hämatokrit

Nach KÜHNAU (37) bewirkt ein mäßig warmes Bad eine Verschiebung von Plasma und festen Blutbestandteilen im Hämatokrit, die durch Einstrom von Gewebsflüssigkeit in die Blutbahn zustande kommt. Es ist vorstellbar, daß ein solchermaßen verdünntes Plasma andere fibrinolytische Eigenschaften zeigt als das unverdünnte.

Der routinemäßige Vergleich der vor und nach dem Bade abgenommenen Blutproben, die in gleich großen Zentrifugen-Gläsern 10 min lang bei 3000 U/min zentrifugiert worden waren, ergab keinen eindeutig registrierbaren Unterschied zwischen den Spiegeln von überstehendem Plasma und Sediment. Genauere Kontroll-Untersuchungen des Hämatokrits mit den üblichen U-Röhrchen bestätigten, daß durch die Wirkung der warmen Bäder keine wesentlichen Flüssigkeitsverschiebungen bewirkt werden.

Damit dürfte eine Erklärung der im Euglobulin-Test gefundenen Lysiszeit-Verkürzung als Verdünnungs-Effekt des Plasmas ausgeschlossen sein.

2. Differentialblutbild

Die von KRUSEN und ELKINS festgestellten Kernveränderungen in Leukozyten nach Überwärmungs-Bädern bestehen hauptsächlich im Auftreten von toxischen Granulationen und einer Tendenz zur Hypersegmentierung als Ausdruck erhöhter Stoffwechseltätigkeit (18). Ein dadurch ausgelöster verstärkter Zerfall weißer Blutzellen könnte durch Freisetzung unspezifischer Proteinasen, die zum Teil plasmin-ähnliche Wirkung haben, die Fibrinolyse beschleunigen.

In 5 Fällen wurde ein Differential-Blutbild hergestellt, um die Möglichkeit zu prüfen, ob durch ein kurzzeitiges heißes Bad die beschriebenen Veränderungen hervorgerufen werden. Es zeigten sich weder toxische Granulationen noch eine Neigung zur Übersegmentierung. Auch die prozentuale Verteilung der Blutzellelemente zeigte keine auffälligen Unterschiede, so daß auch diese ohnehin nicht sehr wahrscheinliche Erklärungsmöglichkeit der Fibrinolyse-Beschleunigung entfällt.

V. KREISLAUFUNTERSUCHUNGEN WÄHREND DES WARMEN BADES

Wie beschrieben, bestehen interessante Beziehungen zwischen Vegetativum und Fibrinolyse.

Um die durch die Wirkung hyperthermer Bäder verursachte Fibrinolyse-Aktivierung zu erklären, wurden Kreislaufwerte während des Bades registriert, die auf den vegetativen Tonus schließen lassen, nämlich Puls und Blutdruck, außerdem auch die sublinguale Körpertemperatur.

1. Wasserbäder von 38,5°C/20 min

a) Pulsfrequenz

Nr.	Beginn	10 min	20 min
1	84	90	110
2	62	72	84
3	78	96	112
4	80	110	110
5	88	116	104
6	80	88	96
MW	79	95	103

b) Blutdruck (RR)

Nr.	Beginn	10 min	20 min
1	120/90	105/50	100/50
2	125/85	105/65	100/60
3	140/95	115/70	110/65
4	120/80	105/70	100/65
5	125/80	115/65	115/60
6	120/90	105/70	105/60
MW	125/87	108/65	105/60

c) Körpertemperatur

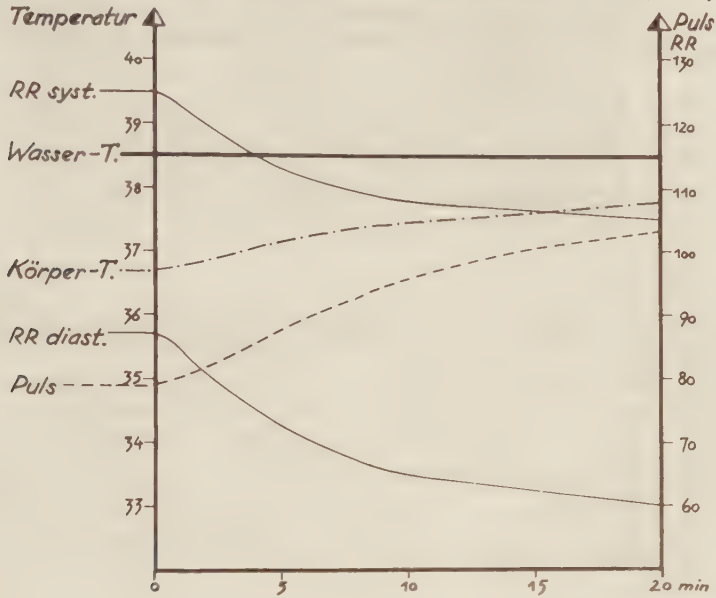
Nr.	Beginn	5 min	10 min	15 min	20 min
1	37,0	37,4	37,6	37,8	38,0
2	36,5	36,9	37,3	37,4	37,6
3	36,3	36,8	37,2	37,3	37,4
4	37,0	37,4	37,7	38,1	38,2
5	36,7	37,2	37,4	37,6	38,0
6	36,7	37,0	37,2	37,4	37,7
MW	36,7	37,1	37,4	37,6	37,8

Ein Wasserbad von $38,5^{\circ}\text{C}/20\text{ min}$ bewirkt also

- a) eine Erhöhung der Pulsfrequenz von ca. 80 auf 100/min.
- b) einen Abfall des syst. RR von 125 auf 105 mm Hg,
des diast. RR von 90 auf 60 mm Hg;
die syst. Differenz beträgt 20, die diast. 30 mm Hg.
- c) einen Anstieg der Körpertemperatur von $36,7$ auf $37,8^{\circ}\text{C}$;
sie bleibt damit $0,7^{\circ}\text{C}$ unter der Wassertemperatur.

Das folgende Diagramm gibt diese Befunde wieder:

Abb.9 Mittelwerte von 6 Wasserbädern 38,5°C/20'



2. Wasserbäder von 40°C/30 min

a) Pulsfrequenz

Nr.	Beginn	5 min	10 min	15 min	20 min	25 min	30 min
11	84			112			124
12	104			120			124
13	72			112			104
14	68			108			108
15	96	108	112	112	112	112	112
16	72	92	92	92	92	96	96
MW	83			109			111

b) Blutdruck (RR)

Nr.	Beginn	7,5 min	15 min	22,5min	30 min
11	110/70		105/55		120/55
12	125/95		110/75		120/80
13	130/85		110/60		120/60
14	130/95		105/70		110/60
15	115/90	100/60	100/55	95/55	95/55
16	120/90	100/65	100/60	105/55	105/55
MW	122/88		105/63		112/61

c) Körpertemperatur

Nr.	Beginn	5 min	7,5 min	10 min	15 min	20 min	22,5 min	25 min	30min
11	36,8		37,2		38,0		38,4		38,8
12	36,6		37,4		37,8		37,9		38,5
13	36,8		37,6		38,0		38,3		38,4
14	36,1		37,2		37,8		38,0		38,2
15	36,8	37,6		38,1	38,4	38,6		38,8	38,8
16	36,6	36,9		37,3	37,8	38,1		38,2	38,3
MW	36,6	37,2	37,4	37,7	38,0	38,3	38,2	38,5	38,5

Ein Wasserbad von 40°C/30 min bewirkt also

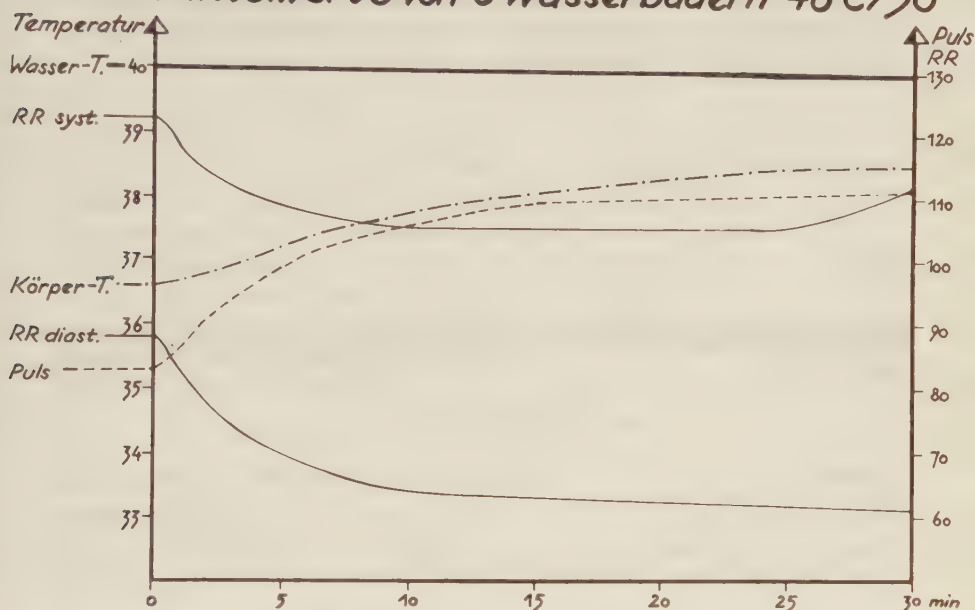
- eine Erhöhung der Pulsfrequenz von 80 auf 110/min.
- einen Abfall des syst. RR von 120 auf 105 mm Hg,
des diast. RR von 90 auf 60 mm Hg;
der syst. RR steigt gegen Ende des Bades wieder auf 110 mm Hg an,
so daß die syst. Differenz 10, die diast. 30 mm Hg beträgt.
- einen Anstieg der Körpertemperatur von 36,6 auf 38,5°C; sie bleibt damit 1,5°C unter der Wassertemperatur.

Bemerkenswert ist der leichte Wiederanstieg des syst. Blutdrucks am Ende des Bades; das Auseinanderweichen der Blutdruck-Amplitude von 30 auf 50 mm Hg kann als Ausdruck der starken ergotropen Reaktion des Organismus gewertet werden.

Das Diagramm veranschaulicht diese Befunde:

Abb. 10

Mittelwerte von 6 Wasserbädern 40°C/30



Die Veränderungen der Kreislaufwerte durch das kurzzeitige hypertherme Bad lassen auf das Verhalten der vegetativen Reaktion schließen, deren enge Beziehung zum fibrinolytischen Gleichgewicht eine Erklärung der durch das Bad ausgelösten Fibrinolyse-Aktivierung geben kann. Eine Analyse der experimentell nachgewiesenen Kreislauf-Reaktionen gibt Aufschluß über diese Möglichkeit:

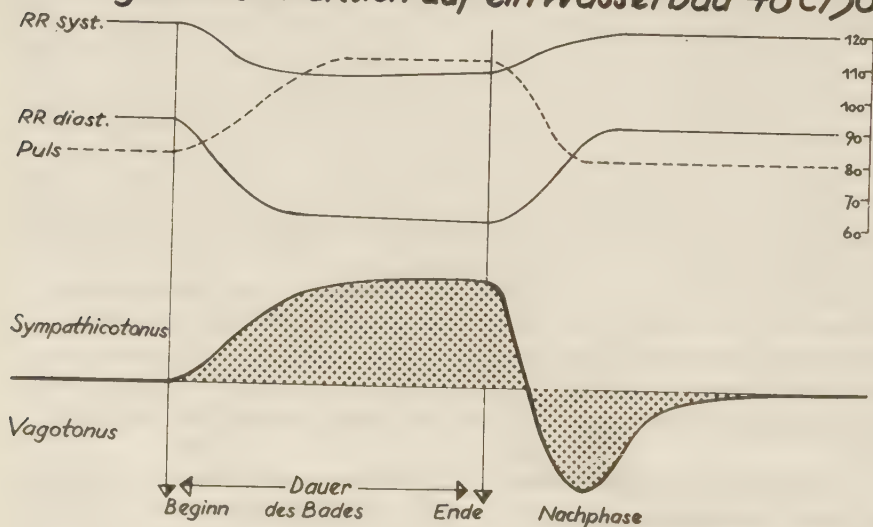
Während der Badephase nähert sich die Körpertemperatur dem Temperatur-Niveau des umgebenden Wassers, wobei sie, je nach Wassertemperatur, febrile Werte zwischen 37,8°C und 38,5°C erreicht. Diese physikalische Wärmeaufnahme löst eine Reizung des Sinusknoten-Gebietes und damit eine Erhöhung der Pulsfrequenz (40) von 80 auf 100-110/min aus. Das Absinken des systolischen Blutdrucks um 10-20 mm Hg und des diastolischen um 30 mm Hg ist Ausdruck der Volumenverschiebung aus dem Kapazitäts- in das Niederdruck-System des Kreislaufs. Der nach anfänglichem Abfall erfolgende Wiederanstieg der systolischen Werte, wie ihn auch LAMPERT bei Untersuchungen von Überwärmungsbädern fand (19), sowie das Auseinanderweichen der Blutdruck-Amplitude um 10-20 mm Hg beweisen, daß die Arbeitsleistung des Herzens zunimmt. Diese Reaktionen sprechen dafür, daß die Phase des Bades vorwiegend unter dem Einfluß des Sympathicus steht. Die nach Beendigung des Bades folgende Nach-

phase zeigt bei Überwiegen des Parasympathicus eine schnelle Normalisierung der Kreislaufwerte.

In der folgenden Darstellung ist versucht, die Koordination der vegetativen Reaktion mit dem Verhalten der Puls- und Blutdruckwerte im Verlauf eines Bades graphisch wiederzugeben:

Abb.11

Die vegetative Reaktion auf ein Wasserbad 40°C/30'



C. DISKUSSION DER BEFUNDE

I. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

1. Verhalten des fibrinolytischen Gleichgewichts bei Anwendung kurzzeitiger hyperthermer Bäder

In 34 Versuchen wurde die Beeinflußbarkeit der Blutgerinnung und Fibrinolyse durch die Wirkung warmer Bäder untersucht, und zwar bei Anwendung von

9 Wasserbädern von 38,5°C und 20 min Dauer

5 Wasserbädern von 40°C und 30 min Dauer

8 Moorschwebstoff-Bädern von 38,5°C und 20 min Dauer

12 Moorpeloid-Bädern von 40-41°C und 20-25 min Dauer.

In 10 weiteren Versuchen wurde die Methodik von TEG, BENTHAUS-Test und Euglobulinlysis-Test kritisch geprüft.

a) Das Gerinnungssystem

wurde auf seine Faktoren I, II, III untersucht.

Der Fibrinogenspiegel

zeigte in einigen Fällen eine Tendenz zu geringfügiger Senkung, blieb aber im ganzen konstant.

Der Prothrombinspiegel

war in allen Fällen nach dem Bade etwas gesenkt, jedoch im Bereich des Physiologischen, so daß dieser Befund nicht aussagekräftig ist.

Die Thrombozyten

ließen weder quantitative noch qualitative Veränderungen nach Einwirkung des Bades erkennen.

b) Das fibrinolytische System

Es wurde die Lysistendenz des Vollblutes, des thrombozytenhaltigen Plasmas sowie der Euglobulinfraktion des Plasmas untersucht.

Das Thrombelastogramm

zeigte nach dem Bad eine mäßige Verschmälerung im Sinne einer gesteigerten fibrinolytischen Aktivität. Da diese Methode jedoch verhältnismäßig unempfindlich ist, ist diese Veränderung mit Vorbehalt zu betrachten.

Der BENTHAUS-Lysistest

ergab eine Lysiszeit-Verkürzung des nach dem Bade abgenommenen Blutes gegenüber dem Leerwert, die im Durchschnitt etwa einem Drittel des LW entsprach.

Wenngleich die kontinuierliche Beobachtung dieses Tests aus technischen Gründen nicht möglich war und sich daher über den Wirkungsgrad der verschiedenen Bäderarten keine Aussage machen läßt, so läßt doch die signifikante Differenz der Lysiszeiten auf eine erhebliche Aktivierung der Fibrinolyse schließen.

Der Euglobulinlysis-Test

brachte auf Grund seiner großen Empfindlichkeit die exaktesten Ergebnisse. Allerdings ergab eine Reihe von 10 Versuchen zur Methodik dieses Tests, daß die Euglobulinlysiszeit bei einer 2. Blutabnahme sowie bei kurzzeitiger Lagerung einer Blutprobe gewisse Veränderungen erfährt, die exakt bestimmt werden konnten und eine mehr oder minder starke Reduktion der Versuchsergebnisse notwendig machten. Die endgültigen Ergebnisse zeigten, daß die kreislaufmäßig stark belastenden sowie die auf Grund ihrer Zusammensetzung stark hyperämisierenden Bäder einen größeren fibrinolytischen Effekt besitzen als ein einfaches Wasserbad von $38,5^{\circ}\text{C}/20\text{ min}$. Die beste Wirkung hatten die Moorpeloid-Bäder; der Unterschied zu den Moorschwebstoff-Bädern und Wasserbädern von $40^{\circ}\text{C}/30\text{ min}$ ist jedoch nur gering und kann nicht als signifikant gelten.

Faßt man diese Ergebnisse zusammen, so kann die Verschiebung des fibrinolytischen Gleichgewichts nach weitgehendem Ausschluß einer durch die Bäder induzierten Gerinnungsstörung ohne Einschränkung als Ausdruck einer Fibrinolyse-Aktivierung gedeutet werden. Das Ausmaß dieses Effekts ist jedoch nur qualitativ, nicht quantitativ definierbar, da entsprechende Vergleichsgrößen fehlen und die Veränderungen sehr flüchtig sind.

2. Kreislaufverhalten bei kurzzeitigen hyperthermen Bädern

Anhand einer Serie von 12 Versuchen wurde bei Anwendung warmer Wasserbäder von $38,5^{\circ}\text{C}/20\text{ min}$ und $40^{\circ}\text{C}/30\text{ min}$ ein hoher Pulsanstieg sowie ein deutliches Abfallen des Blutdrucks beobachtet, das von einer Verbreiterung der Blutdruck-Amplitude begleitet war.

Dieses Verhalten spricht für eine vorwiegend sympathicotone Reaktionslage während des Bades, dem sich eine kurze vagotone Nachphase anschließt.

II. MÖGLICHKEITEN DER KAUSALEN ERKLÄRUNG DES UNTERSUCHUNGSERGEBNISSES

Für die durch warme Bäder ausgelöste Fibrinolyse-Aktivierung sind folgenden Erklärungen denkbar:

1. Eine Erhöhung des Plasminspiegels

bei relativer Verminderung des Antifibrinolysins oder anderer Inhibitor-Substanzen ist nicht auszuschließen. Dafür sprechen die Ergebnisse des BENTHAUS-Lysistests, der sich auf das Gesamtplasma bezieht. Der Euglobulinlysis-Test

kann darüber nichts aussagen, da in der Euglobulinfraktion nur das an Fibrin gekoppelte Fibrinolytin enthalten ist.

2. Eine endogen induzierte Fibrinolyse durch die Wirkungen folgender Faktoren:

a) Hyperthermie

Die durch die Wärmeaufnahme gesteigerte Stoffwechsellätigkeit hat einen erhöhten Anfall an Kataboliten zur Folge, deren Funktion als indirekt fibrinolytische Substanzen noch weitgehend ungeklärt, aber immerhin zu vermuten ist.

b) Generalisierte Vasomotorik

Die Tatsache, daß während des Bades eine Hyperämie der zentralen, nach dem Bade der peripheren Gefäße auftritt, läßt an eine Freisetzung von Lyso-kinasen aus dem Endothel der aktiv und passiv bewegten Gefäße denken. Eine interessante, doch experimentell kaum zu klärende Frage ist die, ob die fibrinolytische Aktivität an der besonders stark betroffenen terminalen Strombahn nicht höher ist, als sich dies im Cubitalvenenblut feststellen läßt. Ganz abgesehen davon, daß die Kapillaren insgesamt den größten Strömungs- querschnitt des Gefäßsystems darstellen, kann die hyperthermie-bedingte Vermehrung von Metaboliten durch Permeabilitätssteigerung der Kapillarwand (41) den Einstrom von Lysokinasen in die Blutbahn begünstigen. Ein derartiger Vorgang wäre eine wichtige Voraussetzung für den Abbau des die Endothellücken verklebenden Fibrinnetzes und könnte die vielfach beobachteten Besserungen von Gelenkversteifungen und Durchblutungsstörungen erklären.

c) Vegetative und endokrine Stimulation

Entsprechend der auf Seite 21 wiedergegebenen Übersicht erlaubt die aus den Kreislauf-Untersuchungen abgeleitete vegetative Reaktion des Organismus folgende Vorstellung:

- 1) Während der sympathicotonen Badephase erfolgt eine Stimulierung des Endokriniums, wobei fibrinolysebegünstigende Hormone, und zwar aus der Hypophyse das STH und TSH, aus der Nebenniere das Adrenalin und das Desoxycorticosteron, freigesetzt werden. Die fibrinolyse-hemmenden lokalen und Milieu-Wirkungen dürften hinter diesen humoralen Wirkungen zurücktreten.
- 2) In der folgenden parasympathicotonen Nachphase spricht das Verhalten von Vasomotorik und Blutmilieu für eine Begünstigung der Fibrinolyse. Die in dieser Phase freiwerdenden endokrinen Substanzen, ACTH und Cortison, bewirken durch ihre antifibrinolytischen Eigenschaften die langsame kompensatorische Wiederherstellung des fibrinolytischen Gleichgewichts.

Diese schematische Einteilung kann nur den Kern der vegetativen Vorgänge wiedergeben; wie bei allen regulatorischen Abläufen im Organismus dürfte auch hier ein teilweises "Überschneiden" der beiden vegetativen Reaktionsformen vorliegen.

Die Wirkung des hyperthermen Bades läßt sich, wenn auch in sehr abgeschwächter Form, in Analogie zur SELYESchen Stress-Reaktion setzen, die bekanntlich mit einer sehr starken Fibrinolyse-Tendenz verbunden ist. In diesem Zusammenhang seien die Befunde von BEDRAK, BEER und FURMAN erwähnt, die unter schweren Stress-Bedingungen, d.h. Muskularbeit bei Hitze-Exposition, eine Steigerung der fibrinolytischen Aktivität bis zu 50 % des Ausgangswertes registrieren konnten. (42)

III. FOLGERUNGEN AUS DEM ERGEBNIS DER UNTERSUCHUNG

Bei Anwendung kurzzeitiger hyperthermer Bäder wurde eine Aktivierung der Fibrinolyse nachgewiesen, die nach ihrem Ausmaß und ihrer Eigenart der Wirkung der indirekten Fibrinolytika vergleichbar ist. Die Intensität des Effekts scheint vom Wärmegrad und der hautreizenden Wirkung des Bades, d.h. vom Grad der stress-ähnlichen Kreislaufbelastung und der peripheren Hyperämie, abzuhängen. Auch die Dauer des Bades spielt offenbar eine Rolle.

Die therapeutischen Konsequenzen aus diesem Befund, der nur eine der vielen günstigen Wirkungen des warmen Bades darstellt, bestehen in dem Vorschlag, durch eine Kombination von intensiver Bäderanwendung mit der Medikation indirekter Fibrinolytika eine Verbesserung, evtl. auch eine Potenzierung des Fibrinolyse-Effekts zu erreichen. Bei sinnvoller Anwendung können damit die Selbstheilungsvorgänge im Organismus gefördert werden; da die Kontrolle einer derartigen endogen induzierten Fibrinolyse der Eigenregulation des Organismus unterliegt, besteht kein therapeutisches Risiko, insbesondere auch, da die Reaktionsstärke des Organismus im Verlauf einer Bäder-Serie tachyphylaxie-ähnlich abnimmt.

Gerade jetzt, da die Ära der Chemotherapie langsam zu stagnieren beginnt, sollte an eine Neubelebung der Bädertherapie gedacht werden, deren phlegmalösende Wirkung schon die alten Ärzte rühmten. Wie berechtigt eine derartige Forderung ist, beweist am überzeugendsten die Tatsache, daß das warme Bad neben seinen psychologischen Wirkungen auch in therapeutischer Hinsicht eine Bedingung erfüllt, der kaum ein Pharmakon gerecht wird: die des "nil nocere".

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) MARTIN, A. , Vom Baden in Ciba-Zeitschrift, 3. Jahrgang/Nr. 35, Basel 1936 S. 1182
- 2) BERGERON, X. , La balnéation à travers les âges, Paris 1935, Vigot Frères Editeurs S. 20, 21
- 3) in 2) S. 32
- 4) in 2) S. 35
- 5) in 2) S. 42
- 6) in 2) S. 44
- 7) in 1) S. 1193
- 8) STÖBER, O. , Das Bader-Büchl des Paracelsus, Linz 1958
- 9) in 1) S. 1194
- 10) in 2) S. 68
- 11) in 1) S. 1194
- 12) BECK, D. , Die Soolen- und Moor-Schlamm-Bad-Anstalt in Aibling (Oberbayern) München 1846, bei Georg Franz
- 13) in 2) S. 68
- 14) LAMPERT, H. , Überwärmung als Heilmittel, Stuttgart 1948, S. 87
- 15) STRASBURGER, J. , Einführung in die Hydro- und Thermotheapie, 1909, S. 185
- 16) in 14) S. 37
- 17) AMELUNG, W. und A. EVERS, Handbuch der Bäder- und Klimaheilkunde Stuttgart 1962 bei Friedrich-Karl-Schattauer, S. 214
- 18) KRUSEN, Frank H. und C. Earl ELKINS, Fever therapy by physical means, in Handbook of physical medicine, Americ. Medic. Assoc. , Chicago 1945 S. 45-48
- 19) in 14) S. 54-61
- 20) BIER, A. , Hyperämie als Heilmittel, Leipzig 1903 bei F.C.W. Vogel, S. 20
- 21) GROBER, J. , Klinisches Lehrbuch der physikalischen Therapie, Jena 1963 S. 230, Beitrag von DREXEL

- 22) in 14) S. 62
- 23) in 20) S. 15-17
- 24) in 20) S. 123
- 25) in 20) S. 126
- 26) ANDERSEN, D. , Über den Einfluß der Extremitäten-Stauung sowie von Thrombozytenmazerat auf den Ablauf der Fibrinolyse im menschlichen Serum in vitro,
Inaug.-Diss. München 1953
- 27) STAMM, H. , Einführung in die Klinik der Fibrinolyse, Basel 1962
bei S. Karger
- 28) KAULLA, K. N. von, Chemistry of thrombolysis; human fibrinolytic enzymes,
Springfield - Illinois - U. S. A. 1963
bei Charles C. Thomas - Publisher S. 244
- 29) WEINER, M. , W. REDISCH und J. M. STEELE,
in Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. , Nr. 98,
1958 S. 755
- 30) STAMM, H. , in Drug Research Nr. 12, 1962 S. 679-682
- 31) in 28) S. 254
- 32) HAMPERL, H. , Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960
bei Springer, S. 177
- 33) in 28) S. 246
- 34) in 27) S. 412
- 35) KIMMERLING, J. W. , Über die Bedeutung der Grenzflächen für die Fibrinolyse in vitro, Inaug.-Diss. München 1953
- 36) in 20) S. 29-30
- 37) in 17) S. 232, Beitrag von J. KÜHNAU
- 38) SOUCI, S. W. , Chemische und physikalische Untersuchungen am Aiblinger Bademoor
Berlin 1933, S. 20

- 39) CROLLE, G. und R. MARX, Ricerche di metodologia sul controllo della
terapia fibrinolitica con streptochinasi,
in Rassegna di Fisiopatologia Clinica e Terapeutica,
Anno XXXIV - Fasc. 1
Rom 1962, S. 42
- 40) REIN, H., M. SCHNEIDER, Einführung in die Physiologie des Menschen
Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960
bei Springer S. 58
- 41) in 40) S. 340
- 42) BEDRAK, E., G. BEER, K. H. FURMAN,
Fibrinolytic activity and muscular exercise in heat
in Journal of Applied Physiology,
Vol. 19, No. 3, U.S.A. 1964

Die experimentellen Untersuchungen zu dieser Arbeit wurden im Hämatologischen Laboratorium der I. Med. Klinik der Universität München und im Zentral-Bad der Med. Kliniken sowie im Kurhaus Schloß Gherzburg, Bad Aibling, durchgeführt.

Ich danke allen, die zum Zustandekommen dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere

Herrn Professor Dr. MARX für die Erteilung des Themas und seinen kritischen Rat bei der Durchführung der Untersuchungen;

Herrn Dr. DREXEL vom Balneologischen Institut der Universität München für seine fachliche Beratung;

Herrn Dr. KOHLRAUSCH und Herrn Dr. SCHMIDT vom Institut für Physikalische Therapie für die Unterstützung der im Zentralbad durchgeführten Untersuchungen;

Herrn Dr. GSCHWÄNDLER, praktischer Arzt und Badearzt, für seine spontane Organisation und tatkräftige Unterstützung der Untersuchungen in Bad Aibling.

Schließlich danke ich allen Kommilitonen, die sich als Versuchspersonen zur Verfügung gestellt haben.

LEBENS LAUF

Am 21. August 1941 wurde ich, Reinhard Schreiber, als zweites von fünf Kindern des Privatdozenten für Geschichte, Dr. Rudolf Schreiber, und seiner Frau Maria, geb. Klug, in Prag geboren.

1945 mußte unsere Familie Prag verlassen und wurde in Moosburg/Oberbayern ansässig, wo ich im Herbst 1947 in die Volksschule eintrat. Als mein Vater 1950 zum Leiter des Staatsarchivs in Speyer/Pfalz ernannt wurde, wechselte ich in die dortige Volksschule über.

1951 legte ich die Aufnahmeprüfung für das Staatliche Humanistische Gymnasium Speyer ab.

1954 verstarb mein Vater nach kurzer Krankheit.

Am 3. März 1960 bestand ich die Reifeprüfung und begann das Medizinstudium an der Universität Heidelberg. Dort legte ich am 22. Februar 1961 das Vorphysikum und am 27. Juli 1962 das Physikum ab, um darauf an der Universität München mein klinisches Studium zu beginnen und am 14. Dezember 1965 mit dem Staatsexamen abzuschließen.

